Pharmakochemische und physiologische Untersuchung der Cortex Frangulae

unter besonderer Berücksichtigung
des wirksamen Hauptbestandteils,
des Glucofrangulins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Philosophischen Fakultät der Universität Basel
vorgelegt von

RUDOLF MAEDER, Apotheker
aus St. Gallen.

Buchdruckerei Merkur, St. Gallen
1925.

Pharmakochemische und physiologische Untersuchung der Cortex Frangulae

unter besonderer Berücksichtigung
des wirksamen Hauptbestandteils,
des Glucofrangulins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen Philosophischen Fakultät der Universität Basel
vorgelegt von

RUDOLF MAEDER, Apotheker
aus St. Gallen.

Buchdruckerei Merkur, St. Gallen
1925.

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren
Prof. Dr. H. Zörnig u. Dr. P. Casparis.

BASEL, den 25. Mai 1925.

PROF. DR AUG. HAGENBACH
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Das Thema zu vorliegender Arbeit wurde mir vom Vorsteher des Pharmazeutischen Instituts

Herrn Prof. Dr. H. ZÖRNIG

gestellt, und die Arbeit unter Leitung von

Herrn Privatdozent Dr. P. CASPARIS

ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesen beiden Herren an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für ihre freundliche Unterstützung und wohlwollende Förderung meiner Arbeit auszusprechen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. **Einleitung** 7
2. **Experimenteller Teil** 14

Prüfung von Frangula-Auszügen auf Beständigkeit beim Erhitzen und Versuche über Extraktionsmittel 14
Untersuchung der Droge auf wirksame Bestandteile 18
Hauptuntersuchung 22
Extrakt I 23
Rhamnocerin 24
Verseifung der Mutterlaugen des Rhamnocerins . . . 25
Aufarbeitung des Rückstandes a 1 26
Extrakt II 28
Extrakt III 29
Extrakt IV und V 36
Aufarbeitung der Substanz IVa aus Extrakt IV und V 43
Extrakt S 2 45
Extrakt VI 54
Bleiessigniederschlag des Extraktes VI 57
Hydrolysenversuche mit VI 3a 59
Glucofrangulin 69
Bleiacetatniederschlag des Extraktes VI 70
Von den Bleifällungen befreiter Teil des Extraktes VI 71
Extrakt VII 71
Schlussbetrachtungen 73
Zusammenstellung der Resultate 76
Literaturverzeichnis 79
Curriculum Vitae 82

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548825_0132

EINLEITUNG.

Unsere einzige einheimische, als solche offizinelle Anthrachinondroge ist die Frangularinde. Sie wird auch Faulbaumrinde oder Pulverholzrinde genannt. Ihre Stammpflanze ist der überall, wo der Wald sich lichtet, an Rainen, Bachufern, Waldrändern vorkommende, bis 6 Meter hohe baumartige Strauch Rhamnus Frangula (L), zur Familie der Rhamnaceen gehörig. Er kommt in ganz Europa, Nordwestasien sowie im Mittelmeergebiet, heute meist aus frühern Kulturen verwildert, vor. Jene Kulturen dienten der Gewinnung des Holzes, das zu Kohle verbrannt, einen Bestandteil des früher gebräuchlichen schwarzen Schiesspulvers war. Auf diese Verwendung deutet auch der Name Pulverholzrinde.

Die Rinde ist seit dem Mittelalter als milde wirkendes Abführmittel im Gebrauch. Mathiolus war der erste, der sie empfahl. Vor rund 350 Jahren schon kannte Dodonaeus die brechenerregende Wirkung der frischen und die abführende Wirkung der gelagerten Rinde. Nachdem sie eine zeitlang viel gebraucht worden war, geriet sie, wie es ja merkwürdigerweise oft einheimischen Drogen geht, wieder in Vergessenheit. Dr. Gumprecht aus Hamburg hat sie wieder hervorgezogen und mit den Worten: bilem et petuitatem expurgat, auf ihre vorzügliche Wirkung aufmerksam gemacht. Die erste chemische Bearbeitung hat G. F. Ferber[1]) im Jahre 1828 vorgenommen und seine Beobachtungen in 5 Sätze zusammengefasst, die für uns keine Bedeutung mehr haben. Ihm folgte im Jahre 1850 Max Binswanger[2]) mit einer pharmakologischen Bearbeitung. Er wies besonders darauf hin, dass das Infus Brechreiz hervorrufe, das Decoct aber nicht. Auch konstatierte er, dass die Wurzelrinde eine stopfende, die Beeren ausser der purgierenden noch eine diuretische Wirkung haben. Buchner[3]) berichtete im Jahre 1853 über einen gelben, kristallisierenden

Farbstoff, den er aussen an einer Rinde, die sehr lange gelagert hatte, vorfand. Er nannte ihn Rhamnoxanthin. Dieses ist wasserunlöslich, löslich in Alkohol und Aether, ebenso in Alkalien mit roter Farbe. Casselmann[4]) gelang es vier Jahre später diesen Stoff rein darzustellen nach 2 verschiedenen Methoden. Er nannte ihn Frangulin. Er gibt dafür allerdings den falschen Schmelzpunkt von 249° an, hat aber den Körper sonst genauer charakterisiert z. B. durch Herstellung von Nitrofrangulinsäure und Oxalsäure mit Hilfe von rauchender Salpetersäure. Seine Formel C_{12} H_6 O_6 ist, wie wir später sehen werden, nicht richtig. Im Jahre 1860 stellte Salm[5]) eine fluoreszierende Flüssigkeit aus der Wurzelrinde der Frangula her. Es gelang ihm aber nicht, den diese Fluoreszenz bedingenden Stoff näher zu charakterisieren oder zu fassen. 7 Jahre später wurde das Rhamnoxanthin durch Enz[6]) auch in den Beeren des Faulbaumes nachgewiesen. Eine eingehendere Bearbeitung erfuhr die Rinde durch Kubly[7]), der in ihr ein wirksames Prinzip, die Frangulasäure, analog der Catharthinsäure, ein Glycosid, das Avornin, eine Säure als Spaltungsprodukt desselben, sowie ein amorphes Harz, ebenfalls als Spaltungsprodukt desselben feststellte. Faust[8]) fand, dass Kublys Avornin unreines Frangulin war, und er nennt daher das Spaltungsprodukt, die Säure, Frangulinsäure. Für das Frangulin gibt er die Formel C_{20} H_{20} O_{10}, für die Frangulinsäure C_{14} H_{10} O_5 und die Spaltung bei der Hydrolyse sollte folgendermassen stattfinden:

$$C_{20}\ H_{20}\ O_{10} + H_2\ O = C_{14}\ H_{10}\ O_5 + C_6\ H_{12}\ O_6$$

Schon Faust hat die verschiedenen Kristallisationsformen des Frangulins und der Frangulinsäure (zweifellos nichts anderes als Emodin), beobachtet. Aus verdünntem Alhohol in Nadeln, aus konzentriertem in ausgeschweiften länglichen Tafeln. Er beschreibt die Eigenschaften näher und gibt den Schmelzpunkt der Säure mit 248 — 250° an. Im Jahre 1871 identifizierte er die Frangulasäure durch Zinkstaubdestillation näher als ein Derivat des Anthracens. 1876 stellte er fest, dass Kublys Avornin unreines Rhamnoxantin und die Avorninsäure Rhamnoxantinsäure ist. Für das Rhamnoxantin gibt er den Schmelzpunkt 226°, für die Säure 252 — 254°. Er hält aber offenbar die Rhamnoxantinsäure für einen von Frangulinsäure verschiedenen

Stoff. Liebermann und Waldstein[9]) haben im Jahre 1876 eine selbstdargestellte Frangulinsäure als mit Emodin aus Rhabarber identisch gefunden. Bei der Zinkstaubdestillation erhielten sie neben Anthracen noch Methylanthracen, was Faust entgangen war. Sie geben für die Hydrolyse des Frangulins die neue Formel:

$$C_{21}\,H_{20}\,O_{10} + H_2\,O = C_{15}\,H_{10}\,O_5 + C_6\,H_{12}\,O_6$$

Sie wiesen ferner nach, dass Emodin ein Trioxymethylanthrachinon ist. Keussler[10]) hielt dasselbe fälschlich für ein Trioxyaethylanthrachinon. Vier Jahre später hat J. Bäumker[11]) Decocte physiologisch geprüft und gefunden, dass die Frangula durch erhöhte Peristaltik wirkt, dass aber eine vorauseilende Reizwirkung vom Dünndarm her auf den Dickdarm nicht stattfindet. Die Wirksamkeit von nicht im Vakuum eingeengten Extrakten nimmt nie ab, eine Tatsache, die auch wir wieder beobachten konnten. Auch wenn er beim Eindampfen Zitronensäure zusetzte, fand er die Wirkung nicht vermindert. Eine ausgedehnte Bearbeitung liess Paul Schwabe[12]) im Jahre 1888 unserm alten Volksheilmittel angedeihen. Auch er hat die zwei Formen von Frangulin festgestellt wie schon Casselmann, er hält aber die Blättchen für eine Verunreinigung. Als Formel stellte er $C_{21}\,H_{20}\,O_9$ auf und erhielt als Spaltprodukt des Frangulins wieder Emodin und einen Zucker, der süsslich fade schmecke, Fehlingsche Lösung in der Kälte reduziere, rechtsdrehend und nicht vergärbar sei. Frangulinsäure ist identisch mit Emodin. Er beschreibt auch noch einen emodinähnlichen Körper als hellgelbe, durchsichtige, vierseitige Säulen vom Schmelzpunkt 199°. Zwei Jahre später erhielten Thorpe und Robinson[13]) aus 14 engl. Pfund Rinde 5 1/2 gr Frangulin. Als Formel stellten sie $C_{22}\,H_{22}\,O_9$ auf, als Produkt der Hydrolyse nennen sie Emodin und einen Zucker, der keine Glucose ist. Thorpe und Miller[14]) haben dann aber doch die Schwabesche Formel als richtig gefunden und bei der Spaltung Rhamnose nachgewiesen. Nach ihnen haftet dem Frangulin hartnäckig ein mit Emodin isomerer Körper an, der wahrscheinlich mit dem von Schwabe als bei 199° schmelzend angegebenen, identisch ist. Der Schmelzpunkt liegt jedoch bei 202—203°. Dieser Körper kristallisiert in goldgelben Nadeln und sublimiert leichter als Emodin. In den Jahren

1897—1902 hat E. Aweng[15]) die Frangularinde intensiv bearbeitet und folgendes festgestellt: Kublys Frangulasäure ist unstreitig, obwohl chemisch zweifelhaft, physiologisch der wirksamste Bestandteil aller bisher gefundenen. Schon die rohe Frangulasäure Kublys ist ein Glycosid, seine reine bereits ein Spaltungsprodukt desselben. Er hat das durch Hydrolyse mit Oxalsäure nachgewiesen. Er bezeichnet im Folgenden Kublys rohe Frangulasäure als primäres Glycosid, die reine als Pseudofrangulin. Die Hydrolyse des Pseudofrangulins liefert Pseudoemodin vom Schmelzpunkt 245°. Dieses ist schwerlöslich in Aether, leichter in Benzol, Chloroform, sehr leicht in Alkohol oder Aceton. Wird die konzentrierte alkoholische Lösung verdünnt, so bleibt sie zunächst klar, scheidet aber nach einigen Tagen Pseudoemodin als kristallines Pulver, das bei 100° getrocknet, den Schmelzpunkt 198° zeigt, ab. 2 dg. davon führen gelinde ab. Er betrachtet es als mit dem von Schwabe gefundenen Körper vom Schmelzpunkt 199° identisch. Die Primärglycoside sind leichtlöslich in Wasser, die Sekundärglycoside schwer. Er fand ferner einen in Alkohol und Aceton leichtlöslichen Körper, der sich in Alkalien und conc. Schwefelsäure gelb löst und den er Frangularhamnetin nennt. Ferner Eisenemodin. Die letztern beiden bilden zusammen sein früheres Pseudoemodin. Von den sekundären Glycosiden nimmt Benzol etwa ein Drittel, und zwar Emodin und Chrysophansäure, sowie Frangulin, ein Gemisch von Benzol und absolutem Alkohol ein weiteres Drittel, ein in Benzol unlösliches Glycosid auf. Der Rest ist in allen Lösungsmitteln unlöslich geworden. Er hat auch versucht, Wertbestimmungsmethoden auszuarbeiten und am Schluss seiner Arbeiten 1902 untersuchte er die Frangulasäure noch genau und beschreibt, was interessant ist, diese im Gegensatz zu seiner früheren Feststellung als unwirksam. Aweng fand ferner noch ein Doppelglycosid, das bei der Hydrolyse Emodin und Chrysophansäure sowie Pseudoemodin, das mit dem Tschirchschen Nigrin identisch sei, liefere. Es muss hier festgestellt werden, dass es ausserordentlich schwer hält, sich von den Awengschen Resultaten ein klares Bild zu machen. Er prägt ohne exakte experimentelle Unterlagen eine Reihe von Begriffen und Bezeichnungen wie Primärglycoside, Sekundärglycoside, Doppelglycosid, die mehr Verwirrung angerichtet, als klärend gewirkt

haben. Es geht z. B. aus seinen Untersuchungen durchaus nicht hervor, in wie weit es sich bei diesen Primär- oder Doppelglycosiden um Gemische oder reine Körper handelt. Die unbestimmten Angaben lassen durchweg das Erstere vermuten.

Im Jahre 1900 hat Oesterle[16]) die chemischen Unterschiede zwischen Aloe- und Frangulaemodin näher charakterisiert. Eduard R. Squibb[17]) fand mit Essigsäure hergestellte Extrakte gleich wirksam wie mit Alkohol hergestellte. In demselben Jahre schlug Dietrich[18]) vor, das einjährige Lagern der Rinde durch 48 stündiges Erhitzen auf 100° zu ersetzen. Tschirch und Cristofeletti[19]) fanden anlässlich der quantitativen Antrachinonbestimmung verschiedener Abführdrogen in der Frangula mit 5% den höchsten Gehalt an Oxymethylanthrachinonen. Tschirch und Pool[20]) wiesen 1908 erstmalig darauf hin, dass in der Frangula noch ein abführender Körper vorhanden sei, der nicht zu den Anthrachinonderivaten gehöre. Schon vier Jahre früher hatte Tschirch[21]) seine kolorimetrische Methode zur Wertbestimmung der Anthrachinondrogen ausgearbeitet. Warin[22]) hat im Jahre 1905 auch eine gravimetrische Methode der Wertbestimmung veröffentlicht und die kolorimetrische verbessert. Im Jahre darauf hat Knopf[23]) durch Fällen eines alkoholischen Auszuges mit Kalilauge einen starkwirksamen Niederschlag erhalten, ohne indessen nähere Angaben über dessen Zusammensetzung zu machen. Tunmann[24]) hat festgestellt, dass die beste Zeit der Ernte für die Frangula April — Juni ist, die Zeit also, in der die Rinde nach unserem Arzneibuch auch gewonnen werden soll. Oesterle[25]) fand wie auch schon Flückiger, einen mit Wasserdämpfen flüchtigen Körper vom Schmelzpunkt 76 — 92° und hat daraus eine Verbindung vom Schmelzpunkt 100 — 101° isoliert. R. Eder und C. Widmer[26]) in Zürich ist die Synthese des Frangulaemodins und der Chrysophansäure gelungen und haben damit auch endgültig die Formel des Ersteren als ein 1, 6, 8, trioxy 3 methylanthrachinon, die der Letztern als 1, 8, dioxy 3 methylanthrachinon festgelegt.

In letzter Zeit haben Gunton und Beal[27]) eine gross angelegte eingehende Untersuchung der Frangularinde vorgenommen. Sie haben in ihrer Droge einen Totalextraktgehalt von 53,7% gefunden, haben Pentosen und Menthylpentosen

sowie Xylose nachgewiesen. Ferner Rhamnol, ein Phytosterol als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 134° mit einem Acetylderivat vom Schmelzpunkt 120°, daneben einen neutralen Kohlenwasserstoff, den sie nicht näher beschreiben, freies Chrysophanol, freies Emodin vom Schmelzpunkt 191° (es scheint dies noch ziemlich unrein gewesen zu sein), ebenso bei der Hydrolyse eines alkoholischen mit Aether und Petrolaether ausgezogenen Extraktes Emodin-Monomethylaether sowie ein undefinierbares, humusähnliches Material. Sie wiesen ferner Zimmtsäure nach. Aus einem mit Alkohol hergestellten, mit Aether und Petrolaether ausgezogenen Extrakt erhielten sie sehr wenig Frangulin, nach der Hydrolyse desselben durch Ausschütteln mit Natriumcarbonatlösung Chrysophansäure und Emodin, durch nachheriges Ausschütteln mit Natronlauge Chrysophansäure und Emodin-Monomethylaether. Die beiden Letztern kommen als Mischkristalle in Form von Platten mit einem Schmelzpunkt von 160° vor. Was die wirksamen Stoffe betrifft, so sprechen sie die Vermutung aus, dass ein Molekül Emodin mit einem Molekül Rhamnose so verbunden sei, dass 2 Hydroxylgruppen des erstern freigeblieben, die dann in der Pflanze durch andere Moleküle neutralisiert sind, sodass viel grössere Komplexe entstehen, denen die abführende Wirkung zukommt. Sie versuchten eine Synthese des Frangulins, die aber misslang.

Es folgte 1923 die Feststellung Kroebers[28]), dass die abführende Wirkung der Rinde nicht parallel dem Anthrachinongehalt geht, und dass die bisherigen Wertbestimmungsmethoden der Anthrachinondrogen zu Fehlschlüssen führen. Ein von ihm untersuchter Bodensatz im Fluidextrakte hatte nur 0,25 % Anthrachinone gegenüber 1,4 % der überstehenden Flüssigkeit und war trotzdem sehr wirksam.

Endlich haben Wasicky und Heinz[29]) in frischer Rinde und meistens auch in getrockneter das ganze Jahr Anthranole durch Sublimation und nachherige Reaktion mit seleniger Schwefelsäure nachgewiesen. Sie sprechen die Vermutung aus, dass diese die stärkere Wirkung der Droge bedingen, vielleicht aber auch an der brechenerregenden Wirkung der frischen Rinde schuld seien.

An chemisch definierten, reinen Bestandteilen wurden also bisher folgende in der Rinde gefunden:

Emodin, Chrysophansäure, Emodinmonomethylaether, Frangulin, Rhamnose als Spaltungsprodukt des letztern, Rhamnol, ein emodinähnlicher Körper vom Schmelzpunkt 199°, sowie ein farbloser mit Wasserdämpfen flüchtiger Körper vom Schmelzpunkt 101°.

Was die Wirksamkeit dieser einzelnen Bestandteile anbetrifft, so ist eine abführende Wirkung lediglich für die Anthrachinonderivate festgestellt. Es geht aber aus den zitierten Untersuchungen mit aller Deutlichkeit hervor, dass weder den gefundenen freien Anthrachinonen, noch dem Anthraglycosid Frangulin eine Wirkungsintensität zukommt, welche auch nur annähernd diejenige der Droge erklären würde, da diese Stoffe in der Rinde nur in sehr kleinen Mengen vorkommen.

Es ist in jüngster Zeit auch für eine andere Anthrachinondroge, den Rhabarber, durch die Untersuchungen von Daels[30]), Göldlin[31]) und Kroeber erwiesen worden, dass in dieser Drogen eben den Anthrachinonderivaten noch andere Stoffe vorkommen müssen, die an der Wirksamkeit derselben weitgehend mitbeteiligt sind. Göldlin vermutet, es handle sich um Reduktionsprodukte von Anthrachinonen. Es schien nun interessant, der Frage bei der Frangularinde ebenfalls erneut näher zu treten, und ich habe es daher unternommen, diese Droge einer erneuten Untersuchung zu unterwerfen, wobei vor allem darauf ausgegangen werden sollte, nach Möglichkeit die wirksamen Fraktionen aus ihr herauszuschälen und näher zu untersuchen. Es ist dies nur möglich, wenn diese auf breiter Basis physiologisch kontrolliert werden können. Eine solche Kontrolle ermöglicht die von Uhlmann zur Prüfung von Anthrachinonderivaten angegebene Methode unter Verwendung weisser Mäuse. Ueber diese Methode selbst soll an dieser Stelle nichts näheres ausgeführt werden; sie ist ausführlich beschrieben in der Dissertation Göldlin[31]) auf Pag. 22, sowie in der Schweizerischen Apothekerzeitung 1923 Pag. 392.

Dank dem Entgegenkommen der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel war es mir möglich, diese Prüfungen im dortigen physiologischen Laboratorium durchzuführen. Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle der Gesellschaft für Chemische Industrie meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

EXPERIMENTELLER TEIL.

1. Prüfung von Frangulaauszügen auf Beständigkeit beim Erhitzen und Versuche über Extraktionsmittel.

Göldlin hat festgestellt, dass Rhabarberauszüge beim Eindampfen auf dem Wasserbad erheblich an Wirksamkeit einbüssen und daraus die Forderung abgeleitet, dass Rhabarberextrakte zukünftig im Vakuum zur Trockne gebracht werden sollen. Es schien nun, bevor auf die eigentliche Bearbeitung der Frangularinde eingegangen wurde, von Interesse, zu untersuchen, ob die Verhältnisse für diese Droge analoge sind. Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob sich mittelst Wasser oder verdünntem Alkohol wirksamere Extrakte erhalten lassen. Dementsprechend wurden folgende Extrakte hergestellt:

Extrakt A.

100 gr Rinde mit einem Wassergehalt von 5,2% wurden mit 45%igem Alkohol bis zum farblosen Abtropfen desselben perkoliert. Es wurden so 3940 gr Perkolat erhalten mit einem Extraktgehalt von 0,73% entsprechend 28,76% des Rindenpulvers. Je 500 gr dieses Perkolates wurden auf dem Dampfbade und im Vakuum eingeengt, also bei einer Temperatur von ca. 100° für das Erstere und nicht über 30° für das Letztere. Dampfbadextrakt A 1, Vakuumextrakt A 2.

Tabelle 1.

Dampfextrakt A 1: 5%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus ccm	umgerechnet	Resultat 1. Prüfung	Resultat 2. Prüfung
15	0,05	0,037	— —	— —
15	0,075	0,056	— —	— —
18	0,1	0,09	— —	— —
18	0,25	0,225	+ +	— —
18	0,5	3,375	+ T*)	+ +

*) Bedeutet Tod des Versuchstieres.

Vakuumextrakt A 2: 5%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat 1. Prüfung	Resultat 2. Prüfung
16	0,05	0,04	— —	— —
15	0,075	0,056	— —	— —
15	0,1	0,075	— —	— —
16	0,25	0,2	+ +	— —
17	0,5	0,425	+ +	— —

Weil das erste Resultat, wie aus Tabelle I hervorgeht gegenüber den Göldlinschen Ergebnissen beim Rhabarber ein so auffallend abweichendes war, indem durch das Eindampfen bei höherer Temperatur keine Wirkungsverminderung stattfand, wurde mit denselben Extrakten die physiologische Prüfung wiederholt. Diese Resultate sind in der Kolonne rechts der Tabelle 1 verzeichnet. Es zeigt sich, dass das Dampfextrakt die gleiche, wenn nicht sogar eine etwas stärkere Wirkung als das im Vakuum hergestellte besitzt. 45%iger Alkohol ist wohl das beste Extraktionsmittel für die Rinde, denn von 30,8% Gesamtextrakt, das diese Droge enthielt, wurden mit diesem Lösungsmittel 28,8% herausgelöst.

Extrakt B:

50 gr derselben Rinde wurden zuerst mit Wasser bis zur Farblosigkeit des Menstruums perkoliert. Zur Vermeidung von Schimmelbildung wurden im Auffanggefäss von Zeit zu Zeit einige Tropfen Chloroform zugesetzt und durchgeschüttelt. Es wurden 2080 gr Perkolat mit einem Extraktgehalt von 0,5% entsprechend 20,9% des Rindenpulvers erhalten. Aus diesem Perkolat wurden in gleicher Weise wie beim Extrakt A aus jeder Hälfte wieder ein Dampfextrakt B 1 und ein Vakuumextrakt B 2 hergestellt.

Extrakt C:

Da die mit Wasser ausgezogene Rinde noch keineswegs als erschöpft gelten konnte, wurde sie nun noch mit 45%igem Alkohol durch Perkolation ausgezogen. Es wurden so noch 4220 gr Perkolat mit einem Extraktgehalt von 0,092% entsprechend 7,76% des Rindenpulvers erhalten. Auffallen muss hier, dass, nachdem doch schon mehr als $^2/_3$ der Extraktiv-

stoffe durch Wasser aus der Droge gelöst worden waren, mehr Alkohol, und zwar mehr als das Doppelte, notwendig war, um das noch bleibende Drittel herauszulösen, als zur Erschöpfung der nicht mit Wasser vorperkolierten Rinde (vide Extrakt A). Diese Erscheinung lässt sich wohl nur so erklären, dass durch Wasser Stoffe herausgelöst werden, die die Löslichkeit anderer, in 45%igem Alkohol nur schwerlöslicher, in diesem stark erhöhen. Auch von diesem Nachperkolat C wurde nun je ein Dampfextrakt C 1 und ein Vakuumextrakt C 2 hergestellt.

Extrakt D:

Es zeigte sich, dass das zuerst mit Wasser und dann mit 45%igem Alkohol erschöpfte Pulver an eine Mischung von 3 Teilen Methylalkohol und 7 Teilen Wasser, noch weitere Stoffe abgibt. Daher wurde dasselbe mit diesem Lösungsmittel noch erschöpft und das Perkolat im Vakuum zur Trockne gebracht. Extrakt D.

Sämtliche Extrakte prüfte man nach der Methode von Uhlmann an weissen Mäusen, wobei mit Ausnahme von Extrakt D für alle eine Kontrollprüfung ausgeführt wurde. Das Ergebnis derselben ist in der nachfolgenden Tabelle in der äussersten Kolonne rechts niedergelegt.

Tabelle 2.

Extrakt B 1: 5%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat 1. Prüfung	Resultat 2. Prüfung
17	0,05	0,042	— —	— —
21	0,075	0,078	+ +	— —
19	0,1	0,095	+ +	— —
19	0,25	0,237	+ +	+ +
15	0,5	0,375	+ +	+ +

Extrakt B 2: 5%ige Emulsion.

15	0,05	0,037	— —	— —
20	0,075	0,075	— —	— —
15	0,1	0,075	— —	— —
20	0,25	0,25	+ +	— —
22	0,5	0,55	+ +	+ +

Extrakt C 1: 5%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat 1. Prüfung	Resultat 2. Prüfung
16	0,05	0,04	— —	— —
16	0,075	0,06	— —	— —
15	0,1	0,07	— —	— —
16	0,25	0,2	— —	— —
15	0,5	0,37	+ +	+ T

Extrakt C 2: 5%ige Emulsion.

17	0,05	0,04	— —	— —
20	0,075	0,075	— —	— T
18	0,1	0,09	+ +	— T
18	0,25	0,22	+ +	+ T
15	0,5	0,375	+ +	T T

Extrakt D: 5%ige Emulsion.

15	0,05	0,03	— —
15	0,075	0,05	— —
15	0,1	0,07	— —
14	0,25	0,17	— —
14	0,5	0,35	— —

In einem weiteren Versuche wurden 5 gr 8 Stunden auf 100° erhitztes Rindenpulver vollständig mit 45%igem Alkohol extrahiert und je eine Hälfte des erhaltenen Perkolates im Vakuum und auf dem Dampfbade eingeengt. Physiologisch geprüft, wiesen beide Extrakte gleiche Wirksamkeit auf und ein Vergleich mit einem entsprechenden Extrakte aus vorher nicht erhitztem Pulver zeigt genau gleiche Wirksamkeit wie diese beiden.

Es ist sehr schwer, aus den Ergebnissen dieser Tabellen irgendwelche bindenden Schlüsse zu ziehen, indem dieselben teilweise insbesondere in Bezug auf die Kontrollresultate recht verschieden ausgefallen sind. Das einzige, was sich mit Sicherheit herauslesen lässt, ist die Tatsache, dass die auf dem Wasserbade eingedampften Extrakte gegenüber den Vakuumextrakten keine Wirkungsabnahme zeigen. Es macht im Gegenteil stellenweise (Extrakt B) den Eindruck, als ob die Extrakte dadurch etwas wirksamer würden. Dieses Ergebnis ist im Vergleich

mit dem von Göldlin beim Rhabarber erhaltenen ausserordentlich auffallend, und man ist wohl von vorneherein berechtigt, daraus zu schliessen, dass die wirksamen Inhaltsbestandteile in diesen beiden Drogen sich prinzipiell verschieden verhalten. Die Frage, ob Extrakte mit Wasser oder mit 45% igem Alkohol günstiger seien, lässt sich aus den Tabellen nicht ohne weiteres entscheiden. Das im Dampfbade hergestellte Wasserextrakt B 1 zeigt zwar eine höhere Wirksamkeit als das entsprechende Alkoholextrakt A 1, wobei indessen berücksichtigt werden muss, dass dasselbe in einer relativ höhern Konzentration angewendet worden ist, indem ja die Ausbeute nur $\frac{1}{3}$ derjenigen des Alkoholextraktes beträgt. Umso merkwürdiger ist, dass Extrakt C immer noch wirksam ist. Eine Erklärung für dieses Verhalten lässt sich vielleicht finden in der Annahme, dass, wenn die Rinde von Anfang an mit 45% igem Alkohol ausgezogen wird, dadurch in Wasser unlösliche Stoffe mit in Lösung gehen, welche die Wirksamkeit beträchtlich herabsetzen. Man hat hier an gerbstoffähnliche Stoffe zu denken. Die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen lassen es nicht zu, die Frage nach der rationellsten Darstellung eines Frangulaextraktes zu entscheiden. Weitere Versuche, bei welchen insbesondere die klinische Prüfung eine Rolle zu spielen hätte, müssten hier unternommen werden.

2. Untersuchung der Droge auf wirksame Bestandteile.

Wie schon bemerkt, sollte es sich darum handeln, wirksame Bestandteile möglichst unverändert zu isolieren, gleichzeitig wurde aber, wo es tunlich erschien, die Gelegenheit, andere Stoffe rein darzustellen, benützt. Um aber dem erstgenannten Ziele nahe zu kommen, war es von vorneherein ausgeschlossen, wie frühere Untersucher (Casselmann, Faust, Liebermann und Waldstein) mit Alkalien zu operieren; ebenfalls schien es nicht angezeigt, von Anfang an alkoholische Extrakte zu verwenden, da durch dieses Lösungsmittel viel zu viel Ballaststoffe mit gelöst werden. Dadurch werden nachher umständliche Reinigungen bedingt und durch diese Manipulationen die Gefahr der Veränderung der wirksamen Stoffe erhöht. Die Ersten, welche auch nach diesen Gesichtspunkten arbeiteten, waren die Amerikaner Gunton und Beal[27]). Sie extrahierten der Reihe nach mi

Aether, Petrolaether, Essigaether, Chloroform und Alkohol. Da aber nach dieser Methode in Bezug auf wirksame Bestandteile nicht viel Neues gefunden wurde, kam sie nicht in Betracht. Gilson[32]) hat beim Rhabarber gezeigt, dass durch successives Extrahieren der Droge mit Mischungen von Methylalkohol und Aether, wobei der Methylalkoholgehalt von 5—30% gesteigert wird, der Droge kristallisierbare Glycoside entzogen werden können. Es lag nun nahe, diese Methode auch für die Frangularinde anzuwenden. Um die Verhältnisse in dieser Beziehung klar zu stellen, wurden 100 gr Rinde, die einen Feuchtigkeitsgehalt von 5,2% hatte, nacheinander mit den in Tabelle 4 erwähnten Lösungsmitteln ausgezogen. (Perkoliert). Die erhaltenen Perkolate wurden jeweils gewogen, ihr Extraktgehalt bestimmt und dann im Vakuum eingeengt und die so erhaltenen Trockenextrakte E physiologisch geprüft.

Tabelle 4.

	Perkolationsflüssigkeit	Menge	Extr.geh.	%d.Pulv.
E I	Aether + 5% Methylalkohol	860 gr	0,713%	6,13
E II	„ + 10% „	965 „	0,118%	1,14
E III	„ + 20% „	935 „	0,255%	2,38
E IV	„ + 30% „	2830 „	0,21 %	5,94
E V	„ + 50% „	4170 „	0,12 %	5,0
E VI	reiner Methylalkohol	2065 „	0,236%	4,87
E VII	45%iger Aethylalkohol	1715 „	0,31 %	5,31
		Totalextraktgehalt des Pulvers		30,77%

Die physiologische Prüfung ergab folgendes:

Tabelle 5:

E I: 10%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
18	0,05	0,045	— —
15	0,075	0,056	— T
16	0,1	0,08	— T
18	0,25	0,225	— T
16	0,5	0,4	— T

E II: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
24	0,05	0,051	— —
18	0,075	0,067	— —
17	0,1	0,085	— —
18	0,25	0,225	— —
17	0,5	0,425	— —
E III: 4%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	— —
18	0,075	0,0675	— —
18	0,1	0,09	+ +
19	0,25	0,237	+ +
16	0,5	0,4	+ +
E IV: 10%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	+ +
15	0,075	0,062	— —
20	0,1	0,1	+ +
16	0,25	0,2	+ +
18	0,5	0,45	+ +
E IV: 2%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	— —
18	0,075	0,067	— —
17	0,1	0,085	— —
17	0,25	0,212	— —
15	0,5	0,375	— —
E V: 10%ige Emulsion.			
19	0,05	0,047	+ +
17	0,075	0,063	+ +
17	0,1	0,085	+ +
15	0,25	0,187	— —
16	0,5	0,4	— T
E V: 2%ige Emulsion.			
17	0,05	0,042	— —
16	0.075	0,06	— —
15	0,1	0,075	— —
16	0,25	0,2	— —
15	0,5	0,375	— —

E VI: 10%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
20	0,05	0,05	+ +
19	0,075	0,071	+ +
16	0,1	0,08	— —
16	0,25	0,2	— T
17	0,5	0,42	+ +
E VI: 2%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	— —
15	0,075	0,056	— —
16	0,1	0,08	+ +
15	0,25	0,187	— —
15	0,5	0,375	+ +
E VII: 10%ige Emulsion.			
18	0,05	0,045	— —
16	0,075	0,06	— —
20	0,1	0,1	+ +
19	0,25	0,237	+ +
16	0,5	0,4	+ T

Aus vorstehenden Tabellen ergeben sich die folgenden niedrigsten noch wirksamen Dosen:

E I*)	unwirksam	
E II	„	
E III	wirksam	0,004 gr
E IV	„	0,005 gr
E V	„	0,005 gr
E VI	„	0,002 gr
E VII	„	0,01 gr

Wir sehen also aus dieser Zusammenstellung, dass das Extrakt VI, das durch Perkolation mit reinem Methylalkohol dargestellt worden war, das wirksamste ist; dann folgt Extrakt III (mit 20% Methylalkohol-Aether), dann Extrakt IV und V (mit 30 und 50% Methylalkohol-Aether), nachher Extrakt VII. Es zeigt sich also, dass es so möglich ist, die Frangula in verschiedene wirksame Fraktionen aufzuspalten.

*) Auffallen musste beim I. Extrakt die grosse Zahl der Todesfälle, welche an ein Toxin denken liessen. Eine ausgeführte Lasseignesche Stickstoffprobe gab aber ein negatives Resultat.

Auf Grund der physiologischen Prüfung schien es nun aussichtsreich, auf diese Art eine grössere Menge Droge zu verarbeiten.

3. Hauptuntersuchung.

Genau wie in den Vorversuchen die Extrakte E hergestellt worden sind, wurde nun 5 kg Frangularinde verarbeitet. Mangels einer geeigneten Apparatur, liess ich diese Arbeit in der Chemischen Fabrik A.-G. vorm. B. Siegfried in Zofingen ausführen. Die jeweils erhaltenen Perkolate wurden im Vakuum auf ca. $^1/_{10}$ ihres Gewichtes eingeengt ohne Rücksicht auf etwa entstehende Ausscheidungen. Von jedem derselben wurde jeweilen der Extraktgehalt bestimmt und so die Gesamtmenge der auf diese Weise der Droge entzogenen Bestandteile bestimmt. Nachfolgende Zusammenstellung gibt darüber eine Uebersicht.

	Menge des eingeengten Perkolates	Extraktgehalt desselben	Trockenextrakt	% des Pulvers	Resultat beim Vorversuch. E
I	6000 gr	3,4 %	204 gr	4,08	6,13 %
II	1000 „	3,95 %	39,5 „	0,8	1,14 %
III	2000 „	2,86 %	57,2 „	1,14	2,38 %
IV	6000 „*	2,10 %	126,5 „	2,53	5,94 %
V	5000 „	5,22 %	261,1 „	5,22	5,00 %
VI	5000 „	9,33 %	467,0 „	9,34	4,87 %
VII	5400 „	4,25 %	257,0 „	5,01	5,31 %

Die zum Teil beträchtlich abweichenden Extraktausbeuten zwischen der Extraktion der Vorprobe und der von Siegfried ausgeführten erklärt sich wohl zum Teil daraus, dass nicht dieselbe Droge verwendet wurde und dass beim Arbeiten mit grossen Mengen leichte Verluste auftreten können.

Die Extraktbestimmung der von Siegfried verwendeten Droge durch Perkolation mit 45 %igem Alkohol ergab einen Trocken-Extraktgehalt von 27 %. Physiologische Versuche der einzelnen Extrakte wurden nur noch da ausgeführt, wo es notwendig erschien. Auf dieselben wird bei den einzelnen Extrakten eingegangen werden.

---

* Von diesem Perkolat wurden nur 3 ½ kg abgeliefert, da der Rest durch Brechen eines Kolbens verloren gegangen war.

Extrakt I.

Trotzdem sich dieses Extrakt als unwirksam erwies, wurden Versuche gemacht, es aufzuarbeiten und eventuell neue Körper aufzufinden. 3 kg Perkolat wurden auf ca. 500 gr eingedampft und nach dem Erkalten filtriert. Die weitere Aufarbeitung des Filtrates a zeigt das Schema 1, die des Rückstandes b Schema 2.

(vide Pag. 24).

Substanzen A 1 und A 2.

Nach der Darstellung und Kristallisation aus Aethylalkohol waren es feine, gebogene farblose Nädelchen vom Schmelzpunkt 64°, nach Umkristallisieren aus einem Alkoholaethergemisch stieg derselbe auf 65°, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigsäure blieb er auf 73°. Die beiden Substanzen erwiesen sich nach dieser Reinigung durch einen Mischschmelzpunkt, der keine Depression gab, als identisch.

Zwei Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast zeigten folgendes:

Schmelzpunkt des Kampfers 177°.

Bestimmung 1 0,0046 gr Substanz in 0,1537 gr Kampfer gaben 4° Depression.
Berechnetes Molekulargewicht *299.*

Bestimmung 2 0,0176 gr Substanz in 0,1296 gr Kampfer gaben 20° Depression.
Berechnetes Molekulargewicht *271.*

Die Substanz ist löslich in Aether, Petrolaether, Benzol, ebenso in heissem Alkohol und Essigsäure, unlöslich in kalten Alkalien.

Da die Substanz das Aussehen eines Wachses hat, wurde zur Prüfung, ob es sich um einen Ester handle, eine Verseifung ausgeführt. 0,2000 gr der Substanz verbrauchten dazu 1,8 cm^3 $\frac{N}{2}$ weingeistige Kalilauge. Nach der Verseifung wurde stark alkalisch gemacht, der Alkohol abdestilliert und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen desselben blieb eine sehr kleine Menge einer Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 74° zeigte. Zur weitern Untersuchung reichte die Menge nicht aus.

Die mit Aether erschöpfte alkalische Ausschüttelungsflüssigkeit wurde nun angesäuert und erneut mit Aether aus-

Fortsetzung Pag. 25.

Schema 1: Aufarbeitung des Filtrates a. (Pag. 23).

Es wurde auf ca. 1/3 Vol. eingedampft und nach dem Erkalten abgenutscht, mit Methylalkohol nachgewaschen.

Filtrat

wurde bis zur Sirupdicke konzentriert, mit soviel Chloroform geschüttelt (ca. 3 Vol.), bis sich oben eine rote, ölige Flüssigkeit abschied. Das grünlich gefärbte Chloroform abgelassen und die rote, dickliche Flüssigkeit noch so lange mit neuen Portionen Chloroform geschüttelt, als sich dieses noch färbte.

Rückstand

war schwarz und wurde nicht weiter untersucht.

Chloroformlösung a 1

aus diesem wurde das Lösungsmittel abdestilliert und so ein grüner, schmieriger Rückstand erhalten.

(Vide Pag. 26)

rotbraune Masse a 2

wurde im Vakuum eingeengt und gab so 70 gr braunes Pulver. (Wahrscheinlich grösstenteils Phlobaphene).

Schema 2: Aufarbeitung des Rückstandes b.

wurde heiss in einer zur vollständigen Lösung ungenügenden Menge Methylalkohol gelöst und heiss filtriert.

Filtrat

Nach dem Erkalten abgenutscht.

Filtrat

weiter eingeengt und nach dem Erkalten filtriert.

Filtrat Rückstand

gab mit Chloroform geschüttelt wieder die rotbraune Masse, die zu a 2 gegeben wurde. Das grüne Chloroform wurde zu a 1 gegeben.

aus diesem liess sich nichts Kristallines mehr erhalten.

Rückstand

wurde in einem Gemisch von 10% Chloroform und Methylalkohol heiss gelöst und erkalten gelassen.

Filtrat Rückstand

aus diesem wurde durch weiteres Eingen nichts Kristallines mehr erhalten.

In Benzol gelöst, durch Zusatz von Methylalkohol gefällt. Substanz A 1. Mutterlauge vide Pag. 25.

Rückstand

war fettig dunkelgrün, wurde in Chloroform gelöst und heiss filtriert. Ein geringer schwarzer Rückstand weggeworfen, das Filtrat eingeengt, durch Methylalkoholzusatz gefällt u. schliesslich aus Alkohol umkristallisiert. Substanz A 2.

Mutterlaugen vide Pag. 25

geschüttelt. Die saure Ausschüttelung gab eine Substanz die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol den Schmelzpunkt 82° zeigte. Hat sich die Substanz aus Weingeist abgeschieden, so gibt das Filtrat auf Zusatz von Wasser keinen Niederschlag, sondern wird nur sehr schwach getrübt. Die Substanz ist leicht in Aether löslich, löst sich auch beim Erhitzen nicht in wässriger Soda oder verdünnter Natronlauge, wohl aber in heisser Kalilauge. Diese Lösung erstarrt beim Erkalten zu einer Gallerte. Ein dargestelltes Bleisalz erwies sich als unlöslich in Weingeist und Aether, löslich in heissem Benzol, daraus in Nadeln kristallisierend. Schmelzpunkt und erwähnte Eigenschaften machen es sehr wahrscheinlich, dass es sich um Cerotinsäure handelt.

Um nun noch zu entscheiden, ob die Substanz, resp. deren Alkoholkomponente Hydroxylgruppen enthalte, wurde etwas davon nach Liebermann acetyliert und so ein farbloses, aus Alkohol mehrmals umkristallisiert, bei 68,5° schmelzendes Acetylderivat erhalten.

Die Substanz A muss also als Wachsester angesprochen werden, und zwar wahrscheinlich als Ester der Cerotinsäure mit einem noch nicht näher bekannten Oxyalkohol; dass es sich nicht um den zuerst vermuteten Cerotinsäure-Cerylester handeln kann, beweist das erhaltene Acetylderivat. Die Substanz sei demnach als Rhamnocerin bezeichnet.

Verseifung der Mutterlaugen des Rhamnocerins.

Die Mutterlaugen des Rhamnocerins stellten eine dunkelgrüne Schmiere dar, aus welcher nichts Einheitliches mehr erhalten werden konnte. Sie wurden deshalb in alkoholischer Kalilauge 2 ½ Stunden am Rückflusskühler gekocht, der Alkohol abdestilliert und mit Wasser aufgenommen. Dann wurde mit Aether ausgeschüttelt. Er färbte sich schwach gelb und es schied sich daraus beim Einengen ein rein weisser Körper in Form von langen Nadeln ab, die mehrmals aus Aether umkristallisiert, schliesslich den konstanten Schmelzpunkt 133° zeigten. Zwei ausgeführte Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast ergaben ein mittleres Molekulargewicht von 301. Die Substanz gibt, in 2 cm^3 Chloroform gelöst nach Zusatz von 2 Tropfen Essigsäure-Anhydrid und einer Spur konzentrierter Schwefelsäure die Phytosterinreaktion nach Liebermann-Burchhardt mit

einem Farbenverlauf violett-blau-grün. Mit einer Mischung von Chloroform und konzentrierter Schwefelsäure zu gleichen Teilen färbt sich ersteres violett, letzteres wird gelb und zeigt stark grüne Fluoreszenz. Die Substanz ist also zweifellos Rhamnol.

Die wie oben erwähnt alkalisch ausgeschüttelte Flüssigkeit wurde nun angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Aetherlösung A. In der Verseifungsflüssigkeit konnte eine Fehlingsche Lösung reduzierende, in der Kälte wie in der Wärme mit Fischers Reagens Kristalle gebende Substanz, die aber keine Kohlehydratreaktionen gibt, festgestellt werden. Zu weitern Versuchen reichte der minimale Rückstand nicht aus.

Die Aetherlösung A wurde mit 5%iger Natriumcarbonatlösung geschüttelt. Diese färbte sich tiefrot und der Aether blieb schwach gelblich, gleichzeitig schied sich an der Trennungsfläche der beiden Flüssigkeiten eine flockige weisse Substanz ab, die abfiltriert wurde. Substanz C 1. Die Carbonatlösung wurde wieder angesäuert und in Aether übergeschüttet. Dieser hinterliess beim Einengen feine farblose Drusen, die mit Tierkohle in Weingeist gekocht und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert, den Schmelzpunkt 73° zeigten. C 2.

Die Substanz C 1 wurde heiss in Wasser gelöst und dieses angesäuert, worauf weisse Flocken auffielen, die in Aether übergeschüttet wurden. Nach dem Abtrennen und Abdampfen desselben schieden sich nach Zusatz von Methylalkohol aus diesem beim Erkalten weisse Nadeln und Drusen aus, die nach Kochen mit Tierkohle aus heissem Alkohol umkristallisiert, ebenfalls den Schmelzpunkt 73° zeigten. Ein Mischschmelzpunkt bewies die Identität der beiden Substanzen C 1 und C 2. Die Substanz ist frei von Stickstoff und ein aus ihr dargestelltes Silbersalz enthielt in 0,0554 gr 0,0129 gr Ag also 23,28%. Man schloss auf Arachinsäure und ein Mischschmelzpunkt mit einer solchen vom Schmelzpunkt 77° zeigte keine Depression.

Aufarbeitung des Rückstandes a 1.

(Siehe Schema Pag. 24).

Es wurde zunächst versucht, dem grünen, harzig schmierigen Rückstand von a 1 durch verschiedene Lösungsmittel kristallisierbare Substanzen zu entziehen, jedoch ohne Erfolg. Da auch direkte Ausschüttelung einer aetherischen Lösung mit

Kaliumcarbonat, Natronlauge und verdünnter Salzsäure erfolglos waren, unterwarf man den ganzen Rückstand der Verseifung. Zu diesem Zwecke wurde 8 Stunden mit weingeistiger 5%iger Kalilauge am Rückflusskühler gekocht, der Alkohol abdestilliert, mit Wasser aufgenommen und ohne zu filtrieren, mit Aether ausgeschüttelt bis sich dieser nicht mehr färbte. Alkalische Aetherausschüttelung P. Dann wurde angesäuert und wieder mit Aether ausgeschüttelt. Saure Aetherausschüttelung Q.

Von **P** wurde der Aether abdestilliert und der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. Es schieden sich daraus neben farblosen Platten braungelbe, drusenartige Kristalle ab. Die Platten konnten mit Petrolaether aus dem Gemische herausgelöst werden und erwiesen sich nach dem Umkristallisieren bezüglich Reaktion und Schmelzpunkt als identisch mit Rhamnol. Der reinste Teil desselben zeigte einen Schmelzpunkt von 134,5°. Die in Petrolaether unlöslichen braunen Drusen wurden aus Eisessig umkristallisiert und zeigten schliesslich den Schmelzpunkt 197°. Die Kristalle sind gelbrot löslich in Aetzalkalien und konzentrierter Schwefelsäure, unlöslich in kalter Carbonatlösung, beim Erhitzen färben sie letztere kirschrot. Es handelt sich also zweifellos um Chrysophansäure. Die Ausbeute betrug nur einige cgr. Es ist natürlich schwer zu entscheiden, ob diese Chrysophansäure als solche im Extrakt vorhanden war oder erst bei der Aufarbeitung frei geworden ist. Das Erstere ist indessen viel wahrscheinlicher, weil, wenn sie in Form eines Glycosides vorgelegen hätte, dieses wahrscheinlich nicht in Chloroform löslich gewesen wäre und weil leicht begreiflich ist, dass diese kleine Menge aus dem schmierigen unverseiften Rückstand nicht isoliert werden konnte. Anderseits liesse sich auch denken, dass sie im Extrakt als Anthranol oder Anthron vorhanden war und durch die lange Behandlung mit Alkali zum Anthrachinon oxydiert wurde. Dies ist um so weniger ausgeschlossen, als Wasicky und Heinz das Vorliegen von Anthranolen durch Mikrosublimation wahrscheinlich gemacht haben und in dieser Untersuchung an keiner andern Stelle Anhaltspunkte für das Vorliegen solcher gefunden werden konnten.

Die Mutterlaugen der vorhergehenden Rhamnolumkristallisation wurden eingedampft, in Aether gelöst und mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt. Die erste Ausschüttelung

färbte sich stark rot H (I), eine zweite nur noch gelb H (II), der Aether blieb gefärbt und aus seiner Lösung schieden sich beim Eindunsten weitere Mengen von Rhamnol ab. Schliesslich blieb ein schmierig fettiger Rückstand, aus dem sich im Vakuum bei 14 — 8 mm Hg. zwischen 170 — 210° ca. 4 gr eines gelben, dickflüssigen schwach aromatisch riechenden Oeles abdestillieren liessen. Es wurde vorläufig nicht weiter untersucht.

Die Ausschüttelungen I und II wurden wieder angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Kristallisationsversuche des Rückstandes des Aethers aus I aus Alkohol und Essigsäure hatten keinen Erfolg. Die Aussschüttelung II wurde mit Petrolaether ausgezogen. Der abgetrennte Petrolaether scheint ein Anthrachinon gelöst zu haben, wenigstens färbte er, mit Ammoniak geschüttelt, dieses stark rot. Es gelang nicht, etwas zu fassen. **Q.** Aus der sauren Aetherausschüttelung wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Alkohol heiss gelöst und stehen gelassen. Es schieden sich neben grünlich fettigen Substanzen wenige wachsartige, farblose Kristallnadelbüschel aus, die abgetrennt wurden. Der gesamte Rückstand wurde nun mit Petrolaether heiss ausgezogen und filtriert. Es blieb sehr wenig einer braunen Anthrachinonreaktionen gebenden Masse auf dem Filter. Aus Eisessig umkristallisiert, entstanden immer mehr Nadeln, und deren Schmelzpunkt stieg bei den einzelnen Umkristallisationen wie folgt: 225°, 238°, 247°, wobei die letzte Kristallisation aus Alkohol gemacht wurde. Es blieb schliesslich noch eben die Menge für einen Schmelzpunkt übrig. Derselbe deutet auf Frangulaemodin hin. Auch hier gilt bezüglich des ursprünglichen Vorkommens in der Rinde das bei der Chrysophansäure Gesagte, vide Pag. 27.

Die erkaltete Petrolaetherlösung hatte farblose Nadelbüschel abgeschieden, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol den konstanten Schmelzpunkt 73° zeigten. Ein Mischschmelzpunkt bewies die Identität mit Arachinsäure.

Extrakt II.

Das Kg. Perkolat wurde auf ca. 200 gr eingedampft und analog Extrakt I aufgearbeitet. Da die Rückstände der ersten Aufspaltung sich nicht anders als diejenigen von I verhielten und das Extrakt bei der physiologischen Prüfung sich als un-

wirksam erwiesen hatte, wurden die einzelnen Fraktionen nicht mehr untersucht.

Extrakt III.

Da die Vorversuche gezeigt hatten, dass bei der fraktionierten Extraktion der Frangularinde mit Methylalkoholaethergemischen die erste sichtbare Wirkung bei diesem Extrakte eintritt, wurde hier mit besonderer Sorgfalt darauf gesehen, eine wirksame Fraktion herauszuschälen. Zu diesem Zweck wurde zunächst mit 500 gr des Perkolates ein Vorversuch gemacht. Diese Menge wurde auf ein Zehntel ihres Volumens eingedampft und nach dem Erkalten braune amorphe Klümpchen und hellgrüne, runde, durchscheinend fettig aussehende Kügelchen abfiltriert.

Da dieser Rückstand a sich bei der physiologischen Prüfung als unwirksam erwies, wurde er nicht weiter untersucht. Das Filtrat wurde eingeengt und gab mit Chloroform ausgeschüttelt wieder die rotbraune Substanz, die im Vakuum zur Trockne gebracht wurde. III b. Die Chloroformlösung wurde eingeengt und der Rückstand mehrmals am Rückflusskühler mit Aether ausgekocht. Es blieb ein unlöslicher spröder Rückstand III c 1. Die Aetherlösung hinterliess einen Rückstand III c 2. Auf diese Weise erhielt man 4 Fraktionen, den Rückstand a, das „rote Oel" b und die in zwei Teile zerlegte Chloroformlösung c (c 1 und c 2). Diese Fraktionen wurden nun physiologich geprüft und zur Kontrolle ein Teil des Gesamtextraktes, im Vakuum eingeengt, mituntersucht. Die nachfolgende Tabelle gibt über diese Untersuchungen Aufschluss.

Tabelle 6.

Gesamtextrakt III, 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
20	0,075	0,075	— —
16	0,1	0,08	— —
20	0,25	0,25	+ +
Rückstand a: 20%ige Emulsion.			
16	0,1	0,08	— —
18	0,25	0,22	— —
20	0,5	0,5	— —

„Rotes Oel“ b: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
16	0,025	0,02	— —
17	0,1	0,085	— —
20	0,25	0,25	+ +

Rückstand c 1: 4%ige Emulsion.

17	0,1	0,085	— —
16	0,25	0,202	— —
19	0,5	0,475	— —

Rückstand c 2: 4%ige Emulsion.

15	0,1	0,075	— —
18	0,25	0,225	— —
18	0,5	0,45	— —

Aus diesen Tabellen geht hervor, dass wie im Vorversuch auch hier wieder das Extrakt III wirksam ist. Die geringere Wirksamkeit gegenüber damals erklärt sich wohl zwanglos aus der geringeren Ausbeute an diesem Extrakt bei der neuen Droge. Von den einzelnen Fraktionen erwies sich einzig III b als wirksam. Die Ausbeute dieser Fraktion beträgt ca. $^2/_3$ des Gesamtextraktes, dementsprechend wurden a und c nicht weiter untersucht und die Fraktion b in folgender Weise in weitere Fraktionen zerlegt.

Aus 500 gr Perkolat III waren so 10 gr III b als rotbraunes trockenes Pulver erhalten worden. Davon wurden nun 8 gr mit 80 gr Seesand fein zerrieben und gemischt und im Soxhletapparat der Reihe nach jeweils bis zur Erschöpfung mit folgenden Lösungsmitteln ausgezogen: Aether (I) zog sehr wenig aus und der Auszug schied aus Eisessig amorphe, weisse Gebilde ab, die aber, da der Rest zur physiologischen Prüfung verwendet wurde, nicht weiter verfolgt werden konnten. Essigaether gab im Vakuum abgedampft 2,0 gr = Rückstand II. Aceton gab im Vakuum abgedampft 2,0 gr = Rückstand III, Methylalkohol ebenso 0,5 gr = IV. Physiologische Prüfung vide Tabelle 7.

Tabelle 7.

Rückstand I: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
15	0,1	0,075	— —
15	0,25	0,187	— —
17	0,5	0,425	— —
Rückstand II: 4%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	— —
16	0,1	0,08	— —
16	0,25	0,2	+ +
16	0,5	0,4	— —
Rückstand III: 4%ige Emulsion.			
17	0,05	0,042	— —
20	0,1	0,1	— —
15	0,25	0,187	— —
15	0,5	0,375	— —
Rückstand IV: 4%ige Emulsion.			
15	0,05	0,037	+ +
15	0,1	0,075	+ +
17	0,25	0,212	+ +
17	0,5	0,425	+ +

Das Extrakt III b IV ist also das wirksamste und wurde daher näher untersucht. Es ist vollkommen in Wasser löslich. Da in ihm Gerbstoffe vermutet wurden, wurden folgende Reaktionen angestellt: Gelatinelösung gab keine Fällung, Strychninnitratlösung und ebenso Kaliumbichromatlösung gaben schwache Fällungen, Eisenchlorid eine braungrüne Färbung und schwache Fällung. Es dürften also geringe Mengen von Gerbstoffen vorhanden sein. Daraufhin wurden auch wässerige Auszüge der noch wirksamen Extrakte III b II und III b III in dieser Hinsicht geprüft und zeigten folgende Resultate:

Ein wässriger Auszug von II ist eine hellgelb gefärbte Flüssigkeit, und es ist sehr wenig Substanz in Wasser übergegangen. Gelatine gibt mit dieser Lösung eine starke Fällung, Strychninlösung einen starken Niederschlag, Kaliumbichromatlösung ebenso einen rotbraunen Niederschlag, Eisenchlorid eine starke braunschwarze Fällung.

Bei III war der wässrige Auszug stark braunrot gefärbt

und es schien ziemlich von der Substanz in Lösung zu gehen. Dieser Auszug gab mit Gelatine keine Fällung, mit Strychnin eine schwache Fällung.

Es schien nun, die wasserlöslichen Stoffe in diesen Extrakten seien die wirksamsten, besonders da die wirksamste Fraktion IV wasserlöslich ist. Daher wurden die restlichen 2 gr III b fein zerrieben und mit Wasser mazeriert. Das Filtrat im Vakuum eingeengt b a, der Rückstand im Vakuum getrocknet bb.

Tabelle 8.

b a: 10%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
18	0,05	0,045	— —
18	0,1	0,09	— —
17	0,25	0,212	— —
18	0,5	0,45	+ +
b b: 8%ige Emulsion.			
20	0,5	0,05	+ +
16	0,1	0,08	+ +
17	0,25	0,212	+ +
20	0,5	0,5	+ +

Merkwürdiger- und unerwarteterweise sind also die Trennungsprodukte ungefähr gleich wirksam, während sich ein hochwirksames Wasserperkolat und ein nahezu unwirksamer Rückstand erwarten liessen. Auf Grund der vorher angeführten Gerbstoffreaktionen liess sich nun an die Möglichkeit denken, dass das wasserlösliche aus II und vielleicht auch aus III die gute Wirkung des IV beeinträchtige. Zu diesem Zwecke wurden folgende Versuche unternommen: 2 gr II und 1 gr III wurden fein zerrieben, gemischt und kalt mit Wasser mazeriert, die abfiltrierte wässrige Lösung, im Vakuum eingedampft wog 1,05 gr II III, der in Wasser unlösliche Rückstand R wog 1,4 gr. Physiologische Prüfung:

Tabelle 9.

0,21 gr II III + 0,05 gr IV in 5,5 cm^3, ca. 4%ige Emulsion.
(Mengen aus der frühern Aufspaltung berechnet.)

20	0,05	0,05	— —
19	0,1	0,09	— —
19	0,25	0,23	— —
22	0,5	0,55	+ +

II III rein: 4%ige Emulsion.

20	0,05	0,05	— —
18	0,1	0,09	— —
20	0,25	0,25	— —
23	0,5	0,57	— —

Rückstand R: 4%ige Emulsion.

20	0,05	0,05	— —
19	0,1	0,09	— —
20	0,25	0,25	— —
23	0,5	0,55	+ +

Da im Versuch I die wirksame Fraktion IV ca. 1%ig vorhanden ist, müsste sie nach Tabelle 7, Pag. 31 noch mindestens in der Stärke 0,25 wirken, die Wirkung wird also durch die Mazerate II III tatsächlish herabgesetzt; damit ist es also ausgeschlossen, durch Wasser hier wirksamere Fraktionen zu erhalten.

Aus diesem Grunde und um mehr Material zur Verfügung zu haben, wurde nun noch die vorhandene Hauptmenge des Perkolates III analog dem Vorversuch (Pag. 30) aufgearbeitet. Folgende kleine, bei dieser Aufarbeitung vorgenommene Aenderungen müssen noch erwähnt werden:

1. Der Aetherauszug III b I wurde, da dieses Lösungsmittel fast nichts auszog, nicht mehr gemacht.

2. Bei der Extraktion III b II mit Essigaether im Soxhlet gab es im Kolben bald eine gelbe Ausscheidung II a, die abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde weiter eingeengt, bis eine Abscheidung begann und erkalten gelassen. Diese Abscheidung II b wurde ebenfalls abfiltriert, das Filtrat, wie oben wieder eingeengt, gab eine Ausscheidung II c. Der Rest im Vakuum eingeengt II d.

3. Der Acetonauszug III b III gab beim Abkühlen einen Niederschlag III a, der abgetrennt wurde. Weiteres Eindampfen bis zum Beginne einer Abscheidung und Erkaltenlassen lieferte eine weitere Fraktion III b, das Filtrat davon wurde im Vakuum zur Trockne gebracht. III c.

Mit allen unter II und III beschriebenen Fraktionen wurde mit den verschiedensten Lösungsmitteln Kristallisationsversuche angestellt, die aber alle resultatlos verliefen. Physiologisch geprüft zeigten diese Fraktionen folgende Wirksamkeit:

Tabelle 10.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
II a: 4%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	— —
18	0,1	0,09	— —
19	0,25	0,23	+ +
20	0,5	0,5	+ +
II b: 4%ige Emulsion.			
16	0,05	0,4	— —
15	0,1	0,07	— —
17	0,25	0,21	— —
18	0,5	0,45	— —
II c: 4%ige Emulsion.			
15	0,05	0,037	— —
15	0,1	0,075	— —
19	0,25	0,23	—
20	0,5	0,5	— —
II d: 4%ige Emulsion.			
15	0,05	0,037	— —
16	0,1	0,08	— —
18	0,25	0,225	— —
20	0,5	0,5	— —
III a: 4%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	+ +
17	0,1	0,085	+ +
18	0,25	0,225	+ +
20	0,5	0,5	+ +
III b: 4%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	— —
15	0,1	0,075	— —
18	0,25	0,225	+ +
18	0,5	0,45	+ +
III c: 4%ige Emulsion.			
15	0,05	0,037	— —
15	0,1	0,075	— —
17	0,25	0,212	— —
20	0,5	0,5	+ +

Es sind also jeweils nur die ersten Fraktionen IIa und IIIa hochwirksam, beim Einengen scheiden sich immer weniger wirksame Stoffe aus.

Mit der sehr wirksamen Fraktion IIIb IV (vide Pag. 30) wurden noch folgende Versuche unternommen, in der Absicht, chemisch definierbare Körper zu erhalten:

1. Die in Wasser gelöste Substanz wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Dieses Lösungsmittel nimmt keine freien Anthrachinone auf. Die so ausgeschüttelte wässerige Lösung wurde mit der zehnfachen Menge 10%iger Schwefelsäure und ca. 10 gr. Chloroform 3 Stunden am Rückflusskühler erhitzt, nach dem Abkühlen noch etwas Chloroform zugegeben und ausgeschüttelt. Das Chloroform zeigte nun starke Reaktionen auf freie Anthrachinone und hinterliess beim Abdampfen einen gelben Rückstand, der in Eisessig gelöst wurde. Beim Erkalten schieden sich darin viel amorphe, gelbe Klümpchen neben braunen Kristallnadelbüscheln und langen, farblosen Nadeln ab. Das Gemisch konnte nicht getrennt werden.

Die wässrige bräunliche Lösung wurde filtriert, mit Bleiessig gefällt und der Ueberschuss desselben mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Man erhielt so eine Lösung, die Fehling reduzierte und mit Phenylhydrazin ein schönes, in langen, gelben Nadeln kristallisierendes Osazon gab. Zur Kontrolle wurde das nicht hydrolysierte Extrakt ebenso behandelt, die resultierende Lösung reduzierte Fehling nicht, mit Phenylhydrazinreagens entstand eine geringe Ausscheidung in Form sehr kleiner Drusen.

2. Etwas Extrakt wurde in 3%iger Natronlauge gelöst, mehrere Stunden Luft durchgesogen und dann angesäuert; mit Chloroform geschüttelt, färbte dasselbe nach dem Abtrennen Ammoniak nur sehr schwach rötlich. Aus dem Chloroform liess sich nichts Kristallines erhalten. Die wässrige Lösung wurde dann mit Benzol ausgeschüttelt, um so auf Frangulin zu fahnden. Es wurde aber nichts erhalten. Essigaether dagegen nahm sehr viel auf und zur Kristallisation gestellt, zeigte er neben sehr viel amorphen, einzelne farblose Drusen, die aber nicht isoliert werden konnten.

3. Das Extrakt IIIa IV, mit Benzol fein zerrieben, gab an dieses nichts ab.

4. Fällungsversuche mit Aether und Essigaether in der alkoholischen Lösung gaben nur amorphe Fällungen, die auch beim Umkristallisieren amorph blieben.

5. Kristallisationsversuche durch Eindunstenlassen von Lösungen in Mischungen von Methyl- und Amylalkohol hatten keinen Erfolg.

Extrakt IV und V.

Die Perkolationen IV und V wurden zunächst auf dem Wasserbad, dann im Vakuum auf ca. $^1/_{20}$ ihres Volumens eingedampft und filtriert. Dabei hinterliess V einen sehr geringen, IV einen etwas beträchtlicheren Rückstand. Beide waren dunkel und wurden nicht weiter untersucht. Die Filtrate wurden nun vereinigt und die dickroten Flüssigkeiten in einem grossen Scheidetrichter mit Chloroform ausgeschüttelt, bis sich dasselbe nicht mehr färbte. Das abgetrennte Chloroform wurde filtriert und eingedampft. Bei dieser Arbeit ging durch Siedeverzug und Platzen eines Kolbens leider die ganze Chloroformlösung verloren, was indessen wohl keinen so grossen Schaden bedeutet, da die analoge Fraktion bei Extrakt III ausser sehr geringen Mengen von freien Anthrachinonen keine wirksamen Bestandteile enthielt. Die rote, ölige, dicke Flüssigkeit, die nach dem Ausschütteln mit Chloroform geblieben war, wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und gab 323 gr rotbraunes Pulver IV a, was 90% des Extraktgehaltes entspricht. Die physiologische Prüfung desselben zeigt folgendes Resultat:

Tabelle 11.

IV a: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
16	0,05	0,04	+ +
15	0,1	0,075	— —
16	0,25	0,2	— —
18	0,5	0,45	+ +

Vorversuche mit IV a.

1. Das fein zerriebene Extrakt gibt an siedendes Benzol nichts ab.

2. In Chloroform geht ein kleiner Teil des Extraktes ziemlich schwer in Lösung. Es wurden daher einerseits 5 gr fein zerrieben, mit Chloroform mazeriert, anderseits 50 gr mit

50 gr Seesand gemischt und perkoliert. Mazeration zog scheinbar besser aus. Die Perkolation wurde nicht zu Ende geführt, da nach Tage langem Ausziehen das Chloroform immer noch gefärbt war. Aus den vereinigten Chloroformlösungen wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es hinterblieb ein gelber Rückstand, der fast vollständig in Eisessig löslich war. Aus diesem schieden sich beim Erkalten farblose Nadelbüschel ab neben amorpher, fettartiger Masse. Die Kristalle und ein Teil des Amorphen erwiesen sich als in Aceton unlöslich, aber infolge der kleinen Menge, konnte eine vollständige Reinigung nicht durchgeführt werden.

Der mit Chloroform perkolierte Rückstand wurde nun mit Aceton perkoliert, bis nichts mehr in Lösung ging. Das erhaltene Perkolat IV a 2 a wurde zur Trockne gebracht. Aus dem Sand wurde das Acetonunlösliche mit Methylalkohol herausgelöst und ebenfalls vom Lösungsmittel befreit = IV a 2 b. Die so erhaltenen Extrakte wurden physiologisch geprüft, vide

Tabelle 12.

IV a 2 a: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
18	0,05	0,045	— —
16	0,1	0,08	— —
16	0,25	0,2	— —
18	0,5	0,45	+ +

IV a 2 b: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
16	0,05	0,04	— —
17	0,1	0,085	+ +
16	0,25	0,2	+ +
17	0,5	0,425	+ +

Bei Extrakt IV ist also auch wie bei III, das in Aceton Unlösliche, in Methylalkohol Lösliche, der wirksame Teil.

3. 10 gr des feinzerriebenen Extraktes IV a wurden heiss in ca. 2 Liter Wasser gelöst. Es ging fast vollständig in Lösung. Die so erhaltene Lösung wurde in 2 Pergamentpapierbeutel verteilt und jeder Hälfte ein Thymolkristall zugesetzt und dia-

lysiert. Auch die Aussenflüssigkeit, destilliertes Wasser, erhielt einen Zusatz von Thymol. Sobald die Aussenflüssigkeit stark gefärbt war, wurde dieselbe durch destilliertes Wasser ersetzt. Da die Dialyse 8 Wochen lang dauerte, wurden jeweils verschiedene Portionen der vereinigten Aussenflüssigkeiten vor Beendigung der Dialyse im Vakuum zur Trockne gebracht, um die Lösung nicht zu lange stehen zu lassen und Zersetzungen auszuschalten. Man erhielt so 4 Extrakte: IV d a, IV d b, IV d c, IV d d. Im Dialysator blieb schliesslich eine rotbraune Flüssigkeit, die im Vakuum eingeengt ca. 1 gr. eines sehr hygroskopischen Extraktes IV d e hinterliess. Die physiologische Prüfung dieser Extraktfraktionen zeigt folgendes Bild:

Tabelle 13.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
IV d a: 4%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	— —
16	0,1	0,08	— —
16	0,25	0,2	— —
21	0,5	0,52	+ +
IV d b: 4%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	— —
16	0,1	0,08	— —
15	0,25	0,187	+ +
16	0,5	0,4	+ +
IV d c: 2%ige Emulsion.			
19	0,05	0,047	+ +
16	0,1	0,08	+ +
20	0,25	0,25	+ +
21	0,5	0,505	+ +
IV d d: 2%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	— —
18	0,1	0,08	+ +
20	0,25	0,25	+ +
20	0,5	0,5	+ +
IV d e: 2%ige Emulsion.			
20	0,05	0,05	— —
18	0,1	0,09	— —
16	0,25	0,2	— —
18	0,5	0,45	+ +

Diese Tabellen zeigen uns, dass mit der Dauer der Dialyse allmählich immer wirksamere Bestandteile hinausdialysieren und dass auch das Nichtdialysierbare noch ziemlich wirksam ist. Es ist leicht verständlich, dass diese Art der Aufarbeitung für die Hauptmenge des Extraktes IV nicht in Betracht kommen kann.

4. 30 gr IVa wurden fein zerrieben, mit 300 gr Seesand gemischt, im Soxhlet-Apparat nacheinander mit Chloroform, Aceton, Methylalkohol und Wasser ausgezogen und das jeweilige Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

Chloroform zog sehr wenig aber sehr lange Zeit aus. Der nach dem Abdampfen erhaltene Rückstand zeigte, aus Eisessig kristallisiert, an der Oberfläche eine weisse, amorphe, wachsartige Ausscheidung, endlich auch sehr feine, aus etwas gekrümmten Nadeln bestehende Nadelbüschel. Rückstand 1 S wurde nicht physiologisch geprüft.

Aceton zog 18 gr aus = 2 S.

Methylalkohol zog 7 gr aus = 3 S.

Wasser zog noch 0,13 gr aus = 4 S.

Resultate der physiologischen Prüfung Tabelle 14.

Tabelle 14.

2 S: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
16	0,05	0,04	— —
16	0,1	0,08	— —
17	0,25	0,216	+ +
20	0,5	0,5	+ +
3 S: 4%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	— —
17	0,1	0,085	+ +
17	0,25	0,212	+ +
21	0,5	0,525	+ +
4 S: 4%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	— —
17	0,1	0,085	— —
18	0,25	0,225	— —
20	0,5	0,5	+ +

Diese Methode der Zerlegung liefert also auch wieder Einzelfraktionen, welche sich in ihrer Wirkung nicht so sehr unterscheiden, dass man sagen könnte, die Hauptwirkung sei im wesentlichen in einer konzentriert.

5. Um jeden Einfluss der Wärme auszuschalten, wurde in einer folgenden Portion mit demselben Lösungsmittel in der Kälte perkoliert. Chloroform zog so wenig aus, dass ein nennenswerter Rückstand nicht gewonnen werden konnte. Aceton hinterliess im Vakuum 25,5 gr Rückstand = 2 P. Methylalkohol hinterliess 20 gr = 3 P, Wasser sehr wenig P 4. Resultat der nach Versuch 4 als wirksam zu erwartenden Fraktionen bei der physiologischen Prüfung:

Tabelle 15.

2 P: 4%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
17	0,05	0,042	— —
16	0,1	0,08	— —
16	0,25	0,2	— —
20	0,5	0,5	+ +

3 P: 4%ige Emulsion.

18	0,05	0,04	— —
16	0,1	0,08	— —
17	0,25	0,216	+ +
20	0,5	0,5	+ +

Diese Methode bietet also gegenüber dem Versuch 4 keinen Vorteil.

6. 5 gr IVa wurden in 500 gr Wasser gelöst und dann die Lösung mit Kochsalz gesättigt. Dadurch traten Ausscheidungen ein, die nach einigem Stehen am Boden des Gefässes zu einer harzigen Masse zusammenklebten = N 2; diese wurde abgetrennt und wog getrocknet 2,5 gr. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, mit Methylalkohol das Extrakt aus dem Salz ausgelöst und die Methylalkohollösung wieder im Vakuum zur Trockne gebracht = N 1. Physiologische Prüfung:

Tabelle 16.

N 1: 4%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	— —
16	0,1	0,08	— —
16	0,25	0,2	+ —
19	0,5	0,475	+ +
N 2: 4%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	— —
15	0,1	0,07	+ +
18	0,25	0,22	+ +
20	0,5	0,5	+ +

Das durch Kochsalz Gefällte ist wohl wirksamer, doch ist der Unterschied nicht so, dass man daran denken könnte, die Hauptmenge so zu verarbeiten, insbesondere da die Kochsalzfällung sehr wenig einladend aussieht.

7. 10 gr des Extraktes IV a wurden in 30 gr Methylalkohol und 30 gr Wasser gelöst und hierauf mit Wasser auf 300 gr ergänzt. Es entsteht so eine opalisierende Lösung in der auf Zusatz von Bleiacetat eine Fällung entsteht. Es wurden 80 cm^3 10%ige Bleiacetatlösung bis zur vollständigen Fällung gebraucht. Der abfiltrierte braune Niederschlag wurde in Methylalkohol suspendiert und Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Dann wurde von dem Bleisulfid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Man erhielt so 2 gr eines dunkelbraunen Extraktes = H 1.

Das Filtrat der vorhergehenden Bleiacetatfällung wurde nun mit 30 cm^3 Bleiessig gefällt und der feine, orangerote Niederschlag abfiltriert und in gleicher Weise mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das vom Bleisulfid getrennte Filtrat gab im Vakuum eingeengt 2 gr orangegelbes Pulver = H 2. Das Bleisulfid wurde nun noch, bis es nichts mehr abgab, mit Methylalkohol ausgekocht, filtriert und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingeengt. Man erhielt so noch 0,95 gr im Aussehen mit H 2 übereinstimmendes Pulver = H 3.

Das Filtrat der vorstehenden Bleiessigfällung wurde mit Natriumphosphat vollständig gefällt, vom Bleiphosphat abfiltriert und der Niederschlag nachgewaschen. Das Filtrat wurde im

Vakuum eingedampft, mit Methylalkohol vom Natriumphosphat getrennt und diese Methylalkohollösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Man erhielt so 6 gr eines ziemlich hell gefärbten Extraktes, das aber noch natriumphosphathaltig war = H 4. Die physiologische Prüfung der so erhaltenen 4 Fraktionen zeigte folgendes:

Tabelle 17.

H 1: 2%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat	
20	0,05	0,05	— —	
18	0,1	0,8	+ +	
15	0,25	0,187	+ +	
20	0,5	0,5	+ +	
H 2: 2%ige Emulsion.				
17	0,05	0,042	+ +	
16	0,1	0,08	+ +	
18	0,25	0,225	+ +	sehr stark
18	0,5	0,45	+ +	„ „
H 3: 2%ige Emulsion.				
18	0,05	0,045	+ +	
15	0,1	0,075	+ +	
15	0,25	0,187	+ +	sehr stark
19	0,5	0,475	+ +	„ „
H 4: 2%ige Emulsion.				
18	0,05	0,045	— —	
17	0,1	0,085	— —	
15	0,25	0,185	— —	
20	0;5	0,5	— —	

Diese Resultate zeigen, dass man so eine hochwirksame Fraktion als Bleiessigfällung erhält neben einer etwas weniger wirksamen Bleiacetatfällung und der völlig unwirksamen, ca. die Hälfte des Gewichtes der in Arbeit genommenen Substanz ausmachenden Fraktion H 4. Da dieses Verfahren von allen in den 7 Vorversuchen ausprobierten offenbar das beste ist, wurde es, wie später gezeigt wird, zur Aufarbeitung des Hauptteiles der Substanz IV a verwendet.

Da das erhaltene Extrakt H 3 sehr rein zu sein schien, wurden mit ihm folgende Versuche, in der Absicht etwas Kristallines zu erhalten, unternommen:

Löslichkeitsverhältnisse von H 3:

Es ist in Methylalkohol, Eisessig, Wasser, 45%igem Alkohol und Prydin sehr leicht löslich. Etwas schwerer in absolutem Alkohol und den höhern Alkoholen. Aus dem absoluten Alkohol und dem Anilin fallen beim Erkalten amorphe, gelbe Kügelchen aus. Aceton und Essigaether lösen es nur teilweise. In Benzol, Petrolaether, Chloroform, Aether, Toluol, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Terpentinöl, Benzin und Xylol ist es unlöslich.

Es wurde eine grosse Zahl von Kristallisationsversuchen ausgeführt, von denen die nachfolgenden erwähnt sein sollen:

a) Eine Lösung in Methylalkohol wurde im Vakuumexsiccator eindunsten gelassen.

b) Eine Lösung in einem Gemisch von Methyl- und Amylalkohol wurde im Vakuumexsiccator eindunsten gelassen.

c) Etwas wurde heiss in Essigsäure gelöst, heiss filtriert und das Filtrat erkalten gelassen.

d) In absolutem Alkohol heiss gelöst und heiss filtriert.

e) Etwas Substanz wurde in Propylalkohol gelöst und heiss filtriert, nachher der Rückstand nochmals mit Propylalkohol gekocht und filtriert, die beiden Filtrate langsam in Watte eingebettet erkalten gelassen.

f) Derselbe Versuch mit Isopropylalkohol ausgeführt.

g) Derselbe Versuch mit Isobutylalkohol ausgeführt.

In allen Fällen erhielt man entweder lackartige Rückstände oder gelbe amorphe Kügelchen.

Aufarbeitung der Substanz IV a aus den Extrakten IV und V.

Da die Vorversuche ergeben hatten, dass die Substanz IV a sich durch Fällung mit Bleiacetat und Bleiessig in starkwirksame Fraktionen zerlegen lässt, wurde der ganze übrig bleibende Rest dieser Substanz (200 gr) nach dieser Methode aufgearbeitet. Man löste in 400 gr Methylalkohol und 400 gr Wasser und ergänzte nachher mit Wasser auf 4200. Die Lösung wurde zuerst mit 600 cm^3 Bleiacetatlösung (250 gr auf 1000 cm^3) gefällt,

der Niederschlag abfiltriert, gewaschen und nachher in Methylalkohol suspendiert, mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die vom Bleisulfid abfiltrierte, braune Methylalkohollösung wurde durch erneutes Einleiten von Schwefelwasserstoff auf Abwesenheit von Blei geprüft und dann im Vakuum zur Trockne gebracht.

Man erhielt so 45 gr Extrakt = S 1.

Das Filtrat der Bleiacetatfällung, das auf weitern Zusatz von Bleiacetat keine Fällung mehr gab, wurde mit 650 cm^3 Bleiessig gefällt; den hellorangeroten Niederschlag liess man in einer grossen Flasche gut absitzen, heberte die überstehende Flüssigkeit möglichst vollständig ab und schüttelte mit destilliertem Wasser durch. Beim Wiederholen dieser Prozedur zeigte sich indessen, dass beim längern Auswaschen der Bleiessigniederschlag in Lösung zu gehen beginnt, und deshalb wurde derselbe schliesslich auf ein Filter gebracht und möglichst vollständig abtropfen gelassen. Den in Methylalkohol suspendierten Rückstand zersetzte man mit Schwefelwasserstoff, erwärmte das Ganze und filtrierte heiss vom Bleisulfid ab. Da dieses Letztere indessen nicht unbeträchtliche Mengen absorbiert, wurde es mehrmals mit heissem Methylalkohol ausgekocht und schliesslich im Soxhletapparat damit erschöpft. Beim Erkalten einzelner dieser letzten Auszüge schieden sich darin spärliche Kristalle aus. Das eine Mal waren es octaedrische Gebilde, das andere Mal lange, farblose Nadeln. Ihre Menge war jedoch zu einer genauern Untersuchung zu gering. Die letzte Extraktion im Soxhlet gab beim Einengen aus Methylalkohol ein sehr unrein aussehendes Gemisch von grossen und kleinen Kristallen neben rundlichen Kugeln, die amorph aussahen, sich jedoch im Polarisationsmikroskop als aus äusserst fein gefügten Kristallbücheln bestehend erwiesen, indem dieselben Beugungserscheinungen zeigten, wie ein Kartoffelstärkekorn. Sie waren indessen in so geringer Menge vorhanden, dass eine weitere Reinigung von vorneherein aussichtslos war, zumal auch aus der Mutterlauge sich davon nichts mehr erhalten liess.

Alle diese Bleisulfidauszüge, mit Ausnahme des letztern, wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockne gebracht. Sie lieferten 62 gr eines hellorangeroten Pulvers = S 2.

Das Filtrat der Bleiessigfällung wurde ebenfalls mit Schwefelwasserstoff entbleit. Die filtrierte, hellgelbe Lösung auf dem

Dampfbade eingedampft und, da nachträglich noch etwas Bleisulfid ausfiel, konzentriert nochmals heiss filtriert. Beim Erkalten schieden sich am Boden wenige gelbliche Kristalle in Form von Platten und Nadeln aus, aller Wahrscheinlichkeit nach etwas mitgelöstes Emodin. Das davon befreite Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne gebracht = S 3. Es war sehr hygroskopisch und wog 22 gr.

Das nach den Vorversuchen wirksamste Extrakt S 2 wurde nun noch physiologisch an Menschen geprüft, und es ergab sich, dass 0,05 gr nach 12 Stunden auch bei starker Verstopfung noch sicher wirken. 0,1 gr bewirkten starke Entleerung nach 12 Stunden, und es erfolgten am selben Tage noch 2 weitere Entleerungen dünnbreiiger Stühle.

Da ausgedehnte Kristallisationsversuche ohne Resultat geblieben waren, wurde versucht, eventuell kristallisierte Derivate oder Abbauprodukte zu erhalten.

Extrakt S 2.

1. 0,5 gr der Substanz hinterliessen 0,0006 gr einer weissen Asche.

2. Fällungsversuch mit Bromwasser. Eine verdünnte Lösung gibt mit Bromwasser keine Fällung, wird sie aber dann erhitzt, so fällt ein amorpher, gelber Körper aus. In konzentrierter Lösung entsteht sofort bei Zusatz von Bromwasser eine Fällung. Diese löst sich aber mit mehr Reagens wieder auf. Erhitzt man dieses Gemisch, so entsteht eine Fällung, die sich auch beim Abkühlen und Zusatz von mehr Wasser nicht mehr löst.

3. Acetylierung. 1 gr S 2 wurde mit 1 gr entwässertem Natriumacetat und 10 gr Essigsäure-Anhydrid eine halbe Stunde am Rückflusskühler gekocht, hierauf in Wasser gegossen und unter häufigem Umrühren ein Tag stehen gelassen. Am andern Morgen wurde die Ausscheidung abfiltriert. Das Acetylderivat ist schmutzig gelbgrün. Es ist in Alkohol leicht löslich, sehr leicht in Essigsäure und Aceton; Benzol und Chloroform lösen es heiss leicht, kalt schwerer, Aether löst nur Spuren, Petroläther nichts. Kristallisationsversuche mit den verschiedenen Lösungsmitteln, sowie auch in Mischungen derselben untereinander, misslangen sämtlich. Dass aber eine vollständige

Acetylierung der ursprünglichen Substanz stattgefunden hat, geht daraus hervor, dass dieselbe in Wasser vollsändig unlöslich, in Chloroform und Benzol dagegen löslich geworden ist.

4. Reduzierende Acetylierung. 1 gr S 2 wurde mit 1 gr wasserfreiem Natriumacetat, 2 gr Zinkstaub und 20 gr Essigsäure-Anhydrid 1½ Stunden am Rückflusskühler erhitzt, in ca. 200 gr Wasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Am andern Morgen abfiltriert, blieb ein sehr schön kanariengelbes Acetylderivat mit folgenden Eigenschaften: Kalt leicht löslich in Methyl- und Aethylalkohol, Chloroform, Aceton und Essigsäure. Fast unlöslich in Aether, unlöslich in Petrolaether. Leichtlöslich in heissem Amylalkohol, aus welcher Lösung beim Erkalten gelbe, amorphe Kügelchen ausfallen. Diverse Kristallisationsversuche aus reinen Lösungsmitteln, sowie ein Versuch durch Lösen in Chloroform, Zusatz von Amylalkohol und langsames Eindunstenlassen hatten auch hier keinen Erfolg.

5. Oxydation. Ein Oxydationsversuch mit Chromsäure und Eisessig ergab keine fassbaren Oxydationsprodukte.

6. Verseifung mit Kalilauge. 5 gr S 2 wurden mit 200 gr 5%iger alkoholischer Kalilauge 2 Stunden auf dem Dampfbade am Rückflusskühler erhitzt, dann der grösste Teil des Alkohols abdestilliert, mit Wasser aufgenommen und mit Aether geschüttelt. Dieser färbte sich hellgelb, hinterliess aber beim Eindampfen so wenig Rückstand, dass nichts damit anzufangen war. Dann wurde mit Salzsäure angesäuert, wobei eine stark gelbe Fällung eintrat. Beim Schütteln mit Aether gingen 1,6 gr in denselben über, während nicht unbeträchtliche dunkle Ausscheidungen, die nicht näher untersucht wurden, eintraten. Die wässrige Lösung 6 b siehe später. Der Aether 6a wurde nun mit 5%iger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Diese Lösung färbte sich stark rot und das Ausschütteln wurde so lange wiederholt, bis die Ausschüttelungsflüssigkeit sich nur noch hellrosa färbte. Die vereinigten Carbonatlösungen wurden angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen blieb ein Rückstand, aus dem nichts Kristallines gewonnen werden konnte. Dann wurde der Aether 6a mit 3%iger Natronlauge ausgeschüttelt, diese abgetrennt, angesäuert und wieder in Aether geschüttelt. Es wurde nach dem Abdampfen desselben

trotz wiederholter Versuche, nichts Kristallines erhalten. Der Aether 6a selbst hinterliess einen geringen, fettigschmierigen Rückstand.

Die mit Aether erschöpfte, sauere Verseifungsflüssigkeit, 6b, die noch stark braun gefärbt war, wurde zwecks Untersuchung auf Saccharide mit Schwefelsäure versetzt und mehrere Stunden gekocht. Es schieden sich dabei schwarzbraune Flocken ab, die abfiltriert wurden. Die klare, leichtgelbliche Flüssigkeit wurde mit einem geringen Ueberschuss von Bariumcarbonat auf dem Wasserbade eingedampft, die so erhaltene Masse gepulvert und mehrmals mit 90%igem Alkohol ausgekocht und jedesmal scharf abgesaugt. Die mit Alkohol ausgezogene Bariumcarbonatmasse gab an Wasser nichts mehr ab; demnach kann Glucuronsäure oder Galacturonsäure nicht vorliegen. Die vereinigten alkoholischen Saccharidauszüge wurden zu einem Sirup eingedampft und auf Zucker untersucht. Da die Menge sehr gering war, konnte sie lediglich zur Ausführung einiger allgemeiner Kohlehydratreaktionen benützt werden.

Nach Lösung in Alkohol und Zusatz von Alphanaphtol entstand beim Unterschichten mit konzentrierter Schwefelsäure ein blauvioletter Ring. Fehlingsche Lösung wird in der Hitze reduziert. Ein durch Erwärmen mit Fischers Reagens dargestelltes Phenylosazon zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol den Schmelzpunkt 194°. Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, dass bei dieser Verseifung mit alkoholischer Kalilauge Kohlehydrate abgespalten werden.

Ein zweiter Verseifungsversuch, bei welchem 28 Stunden gekocht wurde, lieferte keine wesentlich bessern Resultate.

Nachdem sich gezeigt hatte, dass bei der Verseifung Zucker abgespalten werden, war es das Naheliegendste, die Substanz S 2 einer sauren Hydrolyse zu unterwerfen, in der Voraussetzung, dass diese Zucker einem oder mehreren Glycosiden entstammen müssen.

7. Hydrolyse mit alkoholischer Schwefelsäure. 2 gr S 2 in 50 gr 5%iger alkoholischer Schwefelsäure gelöst, wurden 4 Stunden im Wasserbad unter Rückflusskühlung gekocht. Hierauf wurde der grösste Teil des Alkohols abdestilliert, in Wasser gegossen, und die entstandene hellgelbe Ausscheidung mit Aether ausgeschüttelt. Aetherlösung = 7a; Hydrolysenflüssigkeit = 7b.

Der Aether 7a wurde zuerst mit 5%iger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Da die abgetrennten vereinigten Carbonatlösungen, ohne angesäuert zu werden, ziemlich an Aether abgaben, wurde zuerst die alkalische Lösung mit Aether ausgeschüttelt. Der abgedampfte Aether gab einen Rückstand, der aus Essigsäure kristallisiert, eine kleine, zu weiterer Verarbeitung nicht ausreichende Menge von zweierlei Kristallen unter dem Mikroskop erkennen liess. Die angesäuerte Carbonatlösung schüttelte man nun noch mit Aether aus. Der Rückstand aus dem getrockneten Aether liess sich aus Alkohol zu einem sehr kleinen Teil in langen, gelben Nadeln kristallin erhalten, deren Reindarstellung aus der braunen Mutterlauge aber nicht möglich war. Dann wurde der Aether 7a mit 3%iger Natronlauge ausgeschüttelt; man erhielt einen so geringen Rückstand, dass keine weiteren Versuche damit möglich waren. Der Aether 7a selbst hinterliess abdestilliert nur einen hauchartigen Rückstand.

Die Saccharidlösung 7b wurde analog 6b mit Bariumcarbonat behandelt, ohne dass es jedoch gelang, mehr als die Anwesenheit von Kohlehydraten nachzuweisen. Besonders störend wirkte hier die während der Hydrolyse entstandene Aethylschwefelsäure, deren Bariumsalz aus dem Sirup nur unvollständig entfernt werden konte.

8. Da beobachtet wurde, dass beim Schütteln einer mit Schwefelsäure angesäuerten wässrigen Lösung von S 2 mit Aether dieser sich stark gelb färbte, wurde versucht, vor der Hydrolyse der Substanz den in Aether löslichen Teil zu entziehen. Zu diesem Zwecke wurde eine Lösung von 2 gr im Gadamerschen Extraktionsapparat für Flüssigkeiten* mehrere Stunden lang extrahiert, ohne dass indessen der Aether vollständig farblos geworden wäre. Aus der Aetherlösung konnte nichts Kristallines erhalten werden.

Die mit Aether ausgezogene wässrige Lösung wurde etwas eingeengt, mit gleich viel Alkohol versetzt und 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Es wurde absichtlich diesmal in wässrig-alkoholischer Lösung hydrolysiert, um die Bildung der Aethylschwefelsäure zu verhindern, was allerdings nicht vollständig gelang. Die weitere Verarbeitung gestaltete sich

*) Schmidt, Pharmaz. Chemie, Pag. 1360.

analog dem Versuch 8. Aus der Carbonatfraktion erhielt man aus Alkohol und Benzol mehrmals umkristallisiert, reine, büschelförmige Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 254°. Ein Mischschmelzpunkt mit einem Emodin aus Cascara zeigte keine Depression. Die Substanz ist demnach Frangulin-Emodin.

Auch in der Laugenfraktion konnten, aus Alkohol kristallisiert, noch Kristalle gesehen aber nicht mehr rein erhalten werden. Die Untersuchung des Saccharidsirups wurde auf später zurückgestellt (vide 10).

9. Hydrolyse mit alkoholischer Salzsäure. Nachdem Versuch 8 gezeigt hatte, dass auch unter Verwendung von wässrig-alkoholischer Schwefelsäure die Bildung von Aethylschwefelsäure, deren Baryumsalz im Saccharidsirup stark störend wirkt, sich nicht umgehen lässt, wurde ein weiterer Hydrolysenversuch in alkoholischer Salzsäure durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden 10 gr S 2 5 Stunden mit 5%iger alkoholischer Salzsäure (33 gr Salzsäure, 1,19 + 217 gr Alkohol 95%) hydrolysiert, auf 150 gr abgedampft, in viel Wasser gegossen und mit Aether ausgeschüttelt. Aether = 9 a. Hydrolysenflüssigkeit = 9 b.

Der Aether 9 a wurde zuerst mit 5%igem Natriumcarbonat ausgeschüttelt, dieses angesäuert, in Aether geschüttelt, letzterer getrocknet und abdestilliert. Es blieben 5,43 gr Rückstand = 9 c. Eine dabei entstandene amorphe Ausscheidung wog 0,3 gr. Dann wurde der Aether mit Natronlauge geschüttelt und nach Ausschütteln der sauren Lösung mit Aether wenig Rückstand erhalten, der aus Eisessig nicht kristallisierte. Der Aether war nach diesen Ausschüttelungen noch leicht gefärbt. Der Rückstand 9 c gab, aus Alkohol kristallisiert, etwas Emodin, dann blieb eine Mutterlauge, aus der nichts Kristallines mehr erhalten werden konnte. Sie wurde daher wie folgt behandelt: 15 gr Mutterlauge wurden 5 Stunden mit 20 gr 5%iger alkoholischer Kalilauge am Rückflusskühler gekocht, der Alkohol grösstenteils abdestilliert, mit Wasser aufgenommen, mit Salzsäure angesäuert und in Aether übergeschüttelt. Der Aether wurde zuerst mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis sich diese nicht mehr färbte. Die vereinigten Bicarbonatausschüttelungen wurden angesäuert und wieder in Aether geschüttelt, dieser getrocknet und abdestilliert. Man erhielt einen harzigen, braunen Rückstand, der sehr leicht löslich in Alkohol, Aether und Essigaether ist,

etwas schwerer in Benzol. Kristallisationsversuche misslangen sämtliche.

Der mit Natriumbicarbonat ausgeschüttelte Aether wurde nun mit 15%iger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, bis sich diese nicht mehr rot färbte, die vereinigten Carbonatlösungen angesäuert und in Aether geschüttelt, dieser abgetrennt, getrocknet und abdestilliert. Der reichliche, gelbe Rückstand lieferte aus Alkohol gelbe Nadelbüschel, die mehrmals aus diesem Lösungsmittel und aus Benzol umkristallisiert, den Schmelzpunkt 253° zeigten und sich danach, sowie durch Reaktionen und einen Mischschmelzpunkt, als Frangulaemodin erwiesen. In der Mutterlauge wurden noch hellgelbe, plattenartige Kristalle gesehen, die aber nicht gewonnen werden konnten, jedoch darf mit Sicherheit, wie spätere Versuche zeigten, angenommen werden, dass es sich auch hier um Frangulaemodin handelte.

Dann wurde derselbe Aether mit 3%iger Natronlauge ausgeschüttelt. Er war darauf farblos und hinterliess beim Abdestillieren sozusagen keinen Rückstand. Die tiefrote Natronlaugenlösung wurde angesäuert und in Aether übergeschüttelt. Es hinterblieb eine geringe Menge eines gelbbraunen Rückstandes aus dem nichts Reines isoliert werden konnte. Aus der Hydrolysenflüssigkeit 9b wurde ein brauner Rückstand, der 0,6 gr wog, abgetrennt, die filtrierte Lösung mit einem Ueberschuss von Baryumcarbonat neutralisiert und filtriert. Das Filtrat hinterliess eine Menge Baryumchlorid, aus dem mit 95%igem Alkohol heiss die Saccharide herausgelöst wurden. Die alkoholische Lösung wurde zur Entfärbung noch mit Tierkohle gekocht, filtriert und eingeengt. Es schied sich nochmals etwas Baryumchlorid ab, das abfiltriert wurde. Untersuchung dieses Saccharidsirups vide 10.

10. Untersuchung der bei der Hydrolyse (Versuch 7—9) erhaltenen Saccharidsirupe. Mehrere Kristallisationsversuche des konzentrierten Sirups misslangen, auch Impfungen mit Rhamnose und Glucose hatten keinen Erfolg. Fehlingsche Lösung wird stark reduziert. Die mit Alphanaphtol versetzte weingeistige Lösung, mit Schwefelsäure unterschichtet, gibt einen violetten Ring. Mit Orzinreagens nach Allen und Tollens entsteht nur eine leicht gelbe Färbung. Pentosen sind

demnach nicht vorhanden. Desgleichen gibt die Wheeler-Tollenssche Reaktion auf Pentosen keine Rotfärbung wohl aber Gelbfärbung. Auch die Reaktion mit Anilin und Essigsäure*) war negativ. In einer Lösung von Wasser und Salzsäure 1,19 aa entsteht mit Naphtoresorcin zuerst eine rötliche Färbung dann Trübung und Abscheidung violetter Flocken. Dies beweist die Anwesenheit von Methylpentosen. Erwärmt man mit Aceton und rauchender Salzsäure auf dem Wasserbade, so tritt alsbald eine himbeerrote Färbung auf, die auch nach 10 Minuten noch deutlich zu sehen ist. Auch diese Reaktion zeigt das Vorliegen von Methylpentosen an. Die Lösung in verdünnter Schwefelsäure mit Kaliumpermanganat und etwas Oxalsäure destilliert, gab im Destillat gut nachweisbar Acetaldehyd, demnach liegt Rhamnose vor.

Die Anwesenheit von Glucuronsäure wurde durch Ausschütteln vorgenannter Naphtoresorcinreaktion mit Benzol konstatiert. Mit Resorcin und Salzsäure erwärmt entsteht eine starke Rotfärbung (Hexosen). Eine mit Fischers Phenylhydrazinreagens dargestellte Menge Osazone zeigte im Mikroskop einerseits kleine, federartig angeordnete Nädelchen, anderseits in geringerer Menge derbe, büschelförmig angeordnete Prismen. Da die Vermutung auf Rhamnose und Glucose (oder eine andere Hexose) nach den vorliegenden Versuchen gegeben war, wurde das Osazongemisch mit Aceton ausgezogen, wobei ein Teil ungelöst blieb, ein anderer sehr leicht in Lösung ging. Das im Aceton Unlösliche zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 70%igem Alkohol den Schmelzpunkt 204°, schliesslich 205°. Ein Mischschmelzpunkt mit einem ad hoc dargestellten Phenylglucosazon zeigte keine Depression. Aus der Acetonlösung wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen, in Wasser gegossen und das Abgeschiedene in 6 ccm 95%Alkohol heiss gelöst, 8 ccm heisses Wasser dazu gegeben und erkalten gelassen. Das so erhaltene Osazon wurde auf dieselbe Art noch zweimal umkristallisiert und zeigte dann den Schmelzpunkt 178°. (Rhamnose-Phenylosazon 182°). Ein Mischschmelzpunkt mit einem ad hoc nach Van Haar aus Merck-Rhamnose dargestelltem Rhamnose-Osazon

*) Rosenthaler, Nachweis der org. Verb. Pag. 188.

vom Schmelzpunkt 178° ergab merkwürdigerweise eine Depression auf 161°. Es scheint dies jedoch nach den spätern Resultaten an den noch unreinen Rhamnoseasozonen zu liegen. Sie konnten aber mangels Material nicht mehr weiter gereinigt werden.

Um nun noch über die Art der im Gemisch enthaltenen Hexosen Aufschluss zu erhalten, wurden folgende Versuche durchgeführt: Mit Pieraerts Reagens waren zwei Proben verschiedener Konzentration bei 35° nach 2 Stunden unverändert, ebenso die Kontrollröhrchen mit reinem Reagens mit Glucose und Rhamnose, dasjenige mit Fructose zeigte nach dieser Zeit eine deutliche Reduktion. Am andern Morgen aber war im Versuchsröhrchen eine schwache Reduktion eingetreten, während alle Kontrollen mit Ausnahme der Fructose, wo gänzliche Reduktion eingetreten war, intakt waren. Die Ketosereaktion nach Pinoff fiel negativ aus. Ebenso diejenige nach Seliwanoff mit Normalsalzsäure und Resorcin nach ½stündigem Erhitzen auf dem Dampfbad. Die bedeutend empfindlichere Reaktion nach Seliwanoff-Weehuizen mit gesättigter absolut-alkoholischer Salzsäure und Resorcin zeigte nach 3 Minuten deutliche schwache Rotfärbung. Es dürften also Spuren von Ketosen im Gemische sein.

Die Aldosereaktion nach Berg verlief negativ, es gelang indessen auch nicht, sie mit reiner Glucose positiv zu erhalten.

Oxydation mit Salpetersäure und nachfolgender Neutralisation mit Kaliumcarbonat lieferte Kristalle, die die charakteristischen Formen des zuckersauren Kaliums zeigten. Das Silbersalz konnte aber daraus mangels Material nicht mehr hergestellt werden. Da der mit Salpetersäure oxydierte Sirup bei längerem Stehen keine Schleimsäureabscheidung zeigt, ist Galactose ausgeschlossen.

Um nun auch über die Mengenverhältnisse Aufschluss zu erhalten, wurden folgende Proben gemacht:

Gährprobe: 0,2 gr des im Trockenschrank bei ca. 100° und im Phosphorpentoxydexciccator bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Sirups wurden in 9,8 gr Wasser gelöst und von dieser Lösung zweimal je 0,5 ccm im Lohnsteinapparat bei 35—37° vergohren. Die eine Probe zeigte 0,16, die andere 0,14% vergährbare Zucker. Das Resultat steht im Widerspruch mit der erhaltenen Menge Glucosazon und es dürfte dadurch

entstanden sein, dass durch das längere Erhitzen im Trockenschrank Produkte entstanden sind, die die Gährung verhinderten. Dies lässt sich aus den bei Extrakt VI beschriebenen Versuchen schliessen.

Methylpentosenbestimmung: Mit 6 gr der vorstehenden Lösung wurde die Krüger-Kroeber-Tollens'sche Phloroglucinmethode*) durchgeführt. Durch Filtration des mit Phloroglucin versetzten, eine Nacht gestandenen Destillates durch einen bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Gooch-Tigel wurden 0,0085 gr Phloroglucid erhalten. 0,01 gr wären nach Ellet 0,026 gr Rhamnose. Da die 6 gr Lösung total 1,2 gr des Zuckergemisches enthielten, so entspricht das gefundene Resultat einem Gehalt von ca. 20% Rhamnose in diesem.

Die Hexose besteht demnach im wesentlichen aus d. Glucose, wie das Osazon und die Bildung des zuckersauren Kaliums beweisen. Mannose ist abwesend, da Phenylhydrazin in der Kälte kein Hydrazon liefert. Die Methylpentose ist nach den erhaltenen Resultaten sehr wahrscheinlich Rhamnose. Daneben ist scheinbar eine Spur Fructose vorhanden. Eine nochmalige genaue Analyse des entsprechenden Sirups bei Extrakt 6 bestätigte diese Ergebnisse.

11. Die Resultate der vorstehend geschilderten Untersuchungen und Hydrolysen zeigen, dass in der Substanz S 2 eine oder mehrere Glycoside vorhanden sind, als deren Spaltprodukte vorläufig etwas Emodin, Glucose und Rhamnose gefasst werden konnten. Daneben entstehen aber noch eine Menge harziger Nebenprodukte, sodass man den Eindruck erhält, die Substanz S 2 müsse noch weitgehend verunreinigt sein. Es wurde daher mit einem noch verbliebenen Rest von 20 gr versucht, eine Reinigung durchzuführen. Er wurde mit 500 gr absolutem Alkohol heiss behandelt und heiss filtriert, das Ungelöste noch 3 Mal mit je 100 ccm absolutem Alkohol ausgekocht. Diese vier heissen Auszüge wurden jeweils getrennt, unter beständigem Schütteln und Wasserkühlung völlig abgekühlt und so in ihnen feine, orangegelbe Kügelchen abgeschieden, die abgenutscht wurden. Ein kleiner Teil davon wurde jeweils zur Bestimmung des Schmelzpunktes sofort im

*) Van Haar, Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldedydsäuren. 1920, Pag. 63.

Vakuumexsiccator getrocknet, die Hauptmenge, da sie, wenn man sie alkoholfeucht stehen lässt, rasch durch die Luftfeuchtigkeit verschmiert, sofort wieder in absolutem Alkohol gelöst. Die heisse Lösung wieder, wie vorstehend beschrieben, unter Abkühlen und Schütteln gefällt. Dieser Prozess wurde dreimal in gleicher Weise wiederholt, wobei jedesmal wieder eine kleine Portion zur Bestimmung des Schmelzpunktes getrocknet wurde. Die auf diese Weise erhaltenen 12 Fraktionen stellten hellorange Pulver dar, die sämtlich bei 175° zusammen zu sintern begannen, indem sich das Schmelzgut im Röhrchen zu einem Faden zusammenzog, der schliesslich bei 215° schmolz. Die aus dem ersten Auszug von S 2 durch dreimaliges Umfällen erhaltene Fraktion zeigte physiologisch geprüft, genau dieselbe Wirkung wie S 2, und zwar sowohl an der Maus wie am Menschen. Mit dieser reinsten Fraktion wurden noch verschiedene Kristallisationsversuche gemacht, darunter einer durch Lösen in Methylalkohol und Zusatz von Essigaether, in welchem die Substanz schwer löslich ist. Langsames Abdunsten in leicht evakuiertem Exsiccator gab auch hier nur dieselben amorphen Kügelchen, allerdings etwas grösser. Das gleichartige Verhalten im Schmelzrohr, die gleiche physiologische Wirkung der geprüften Fraktion wie S 2, die gleichmässige Farbe der dargestellten Fraktionen lassen darauf schliessen, dass die Substanz S 2 doch ziemlich einheitlich ist. Durch das Zerlegen des noch übrig gebliebenen Restes von S 2 war die zur Verfügung stehende Menge so zusammengeschmolzen, dass davon abgesehen wurde, dieselbe weiter zu untersuchen, zumal im Extrakt VI und VII sich noch grössere Mengen derselben erwarten liessen. Wie später ersichtlich, liegen die schlechten Resultate der Hydrolysen lediglich an der Methode.

Extrakt VI.

Ein Vorversuch hatte gezeigt, dass beim etappenweisen Eindampfen nichts auskristallisiert und dass nach dem Eindampfen zur Sirupdicke ebenfalls nichts ausfällt, und dass beim Arbeiten nach derselben Methode, wie dies bei den frühern Extrakten geschah, an Chloroform praktisch nichts abgegeben wird. Es wurde daher das ganze Extrakt nach der Bleimethode aufgearbeitet.

Das Perkolat wurde durch Destillation vom grössten Teil seines Methylalkohols befreit und dann im Vakuum auf 1700 gr eingeengt. Diese Menge Perkolat wurde mit Wasser auf 9 kg verdünnt. Dabei entstand eine schwarze, harzige Ausscheidung, die durch Kolieren getrennt wurde, sie wog im Vakuum getrocknet 74 gr (1).

Der Lösung wurden 1000 ccm Bleiacetatlösung (250 gr Bleiacetat) zugesetzt und der entstandene Niederschlag, nachdem durch Filtration einer Probe festgestellt war, dass erneuter Zusatz von Bleiacetat nichts mehr fällt, abgetrennt, in Methylalkohol suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Filtrat und die durch heisses Nachwaschen erhaltenen Auszüge lieferten total 46 gr eines dunkelbraunen Pulvers (2).

Zum Filtrat der Bleiacetatfällung wurden 800 ccm Bleiessig gegeben und der entstandene Niederschlag wurde, da es sich bei Extract IV gezeigt hatte, dass durch längeres Nachwaschen ein Teil desselben gelöst wird, auf einer grossen, mit Filtrierpapier und darüber gelegten Leinwand armierten Nutsche scharf abgesaugt. Man suspendierte ihn hierauf noch feucht in Methylalkohol und zerlegte mit Schwefelwasserstoff. Das Filtrat gab beim Einengen 93 gr hellrotbraunes Pulver (3a), auswaschen des Bleisulfids mit heissem Methylalkohol noch 25 gr etwas helleres Pulver (3b) und ein dritter Auszug noch 4,5 gr Pulver (3c).

Im Filtrat von der vorhergehenden Bleiessigfällung fiel auf erneuten Zusatz von Bleiessig noch etwas aus und es wurden durch analoge Behandlung wie bei 3 so noch total 6 gr orangegelbes Pulver (4) erhalten.

Das Filtrat der Bleiessigfällung wurde nun mit Schwefelwasserstoff entbleit und das Bleisulfid absitzen gelassen. Die abfiltrierte, überstehende, nur noch schwach gelb gefärbte Flüssigkeit wurde zuerst auf freiem Feuer, dann im Vakuum eingedampft und gab 68 gr eines gelbbraunen, äusserst hygroskopischen Pulvers (5a).

Die Prüfung des zurückgebliebenen Bleisulfids auf lösliche Stoffe ergab, dass Aceton noch etwas herauslöst. Es wurde daher zweimal mit je 3 Liter Aceton ausgekocht, dasselbe abdestilliert auf ca. 1 Liter und dann im Vakuum zur Trockne

gebracht. So erhielt man 17 gr eines gelbbraunen hygroskopischen Pulvers (5b). Die physiologische Prüfung der so erhaltenen Fraktionen zeigte folgendes Bild:

Tabelle 18.

Gesamtextrakt VI: 1%ige Emulsion.

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
18	0,05	0,045	+
20	0,1	0,1	+ +
20	0,2	0,2	+ +
23	0,3	0,345	+ +
23	0,35	0,402	+ +
VI 1, 1%ige Emulsion.			
17	0,05	0,042	— —
20	0,1	0,1	— —
20	0,2	0,2	+ +
20	0,3	0,3	+ +
25	0,35	0,43	+ +
VI 2: 1%ige Emulsion.			
15	0,05	0,037	—
16	0,1	0,08	—
17	0,2	0,17	—
19	0,3	0,27	+ +
20	0,5	0,5	+ +
VI 3a: 0,5%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	—
17	0,1	0,085	—
18	0,2	0,18	+ +
18	0,3	0,27	+ + +
20	0,5	0,5	+ + +
VI 3b: 0,5%ige Emulsion.			
16	0,05	0,04	—
17	0,1	0,085	—
18	0,2	0,18	+ +
18	0,3	0,27	+ + +
20	0,5	0,5	+ + +

Mausgewicht	Dosis auf 20 gr Maus	umgerechnet	Resultat
VI 4: 0,5%ige Emulsion.			
15	0,05	0,037	—
16	0,1	0,08	+
17	0,2	0,17	+ +
19	0,3	0,27	+ + +
20	0,5	0,5	+ + + +
VI 5a: 2%ige Emulsion.			
15	0,05	0,037	—
16	0,1	0,08	+
17	0,2	0,17	+ +
18	0,3	0,27	+ + +
20	0,5	0,5	+ + +
VI 5b: 2%ige Emulsion.			
17	0,05	0,037	—
18	0,1	0,08	—
19	0,2	0,18	+ +
20	0,3	0,3	+ + +
20	0,5	0,5	+ + + +

Unter Berücksichtigung der gespritzten Konzentrationen ergibt sich auch hier wieder, dass durch Bleiessig das Wirksamste gefällt wird. Die Bleiessigfraktion wurde daher vor allem näher untersucht.

Bleiessigniederschlag des Extraktes VI.

Die Bleiessigfraktion des Extraktes VI entspricht in Bezug auf Farbe und Löslichkeitsverhältnisse in jeder Beziehung der entsprechenden Fraktion aus den vereinigten Extrakten IV und V. Ausgedehnte Kristallisationsversuche führten wieder zu keinen kristallisierten Produkten; man erhielt stets entweder gelborange gefärbte Kügelchen, oder lackartige Rückstände. Dass die Substanz indessen noch nicht vollständig einheitlich ist, zeigen folgende Versuche:

1. 2 gr VI 3a wurden sehr fein gepulvert und mit Sand gemischt, 8 Stunden im Soxhlet mit Chloroform extrahiert, das Chloroform abgedampft, in Alkohol gelöst und im Vakuumexsiccator langsam eindunsten gelassen. Man erhielt so wenige farblose Nadeln neben viel gelben, amorphen, rundlichen Ge-

bilden. Nachher wurde dieselbe Mischung im Soxhlet ebenso lange mit Essigaether ausgezogen und vom Lösungsmittel befreit. Der geringe Rückstand gab aus verdünntem Alkohol grosse, gelbe Kugeln, die im polarisierten Licht die Brechungserscheinungen wie Stärkekörner zeigen neben wenig farblosen Nadeln. Das nach dem Ausziehen mit Essigaether in der Patrone Verbliebene wurde mit 45%igem Alkohol herausgelöst, dieser abgedampft und der Rückstand aus Alkohol und Eisessig kristallisiert. Ersterer hinterliess einen Lack, letzterer schied nur kleine, amorphe Kügelchen ab. Es zeigt sich also, dass die Substanz nicht vollständig einheitlich ist und da vermutet wurde, dass ausser dem mit Chloroform und Essigaether ausziehbaren geringen Mengen von Verunreinigungen noch weitere solche die Kristallisation der Substanz verhindern, wurde eine weitere Reinigung versucht, einerseits durch Fällung mit Barytwasser, anderseits durch Schütteln mit Hautpulver.

2. 5 gr VI 3a wurden in 100 gr Wasser gelöst und mit ca. 150 Barytwasser (1:20) gefällt und der rote Niederschlag abfiltriert. In das Filtrat wurde Kohlendioxyd bis zur Sättigung eingeleitet. Beim Eindampfen der Lösung schied sich an der Oberfläche noch etwas Baryumcarbonat ab, das abfiltriert wurde. Die weiter eingeengte Lösung schied keine Kristalle ab, sondern erstarrte lackartig. Es wurde erneut gelöst und bis zur genau neutralen Reaktion verdünnte Schwefelsäure zugesetzt, doch war aus dieser Lösung nichts Kristallines zu erhalten.

Der rote Barytniederschlag ist löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol. Beim Einleiten von Kohlendioxyd in die wässrige Lösung fällt nichts aus, die Suspension in Alkohol bleibt bei der gleichen Behandlung unverändert. Zusatz von verdünnter Schwefelsäure zur wässrigen Lösung fällt Bariumsulfat. Fällt man genau alles aus, so lässt sich aus dem Filtrat trotzdem nichts Kristallines erhalten.

3. 2 gr des Pulvers wurden in 40 gr Wasser gelöst und mit 1 gr Hautpulver einen Tag unter häufigem Schütteln stehen gelassen. Dann wurde abgenutscht und das eingeengte Filtrat (1,1 gr Rückstand) zu kristallisieren versucht, was aber nicht gelang. Aus dem zurückgebliebenen Hautpulver konnte mit heissem Alkohol der Rest der Substanz wieder herausgelöst werden, und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde

eine mit der aus dem Filtrat identische Substanz erhalten, die ebenfalls nicht zum Kristallisieren zu bringen war.

Nachdem diese Methode zu keinen kristallisierten Verbindungen führte, wurde versucht, durch Einwirkung von Toluolsulfochlorid ein kristallines Derivat zu erhalten.

4. Etwas VI 3a wurde mit gleich viel para-Toluolsulfochlorid gemischt und mit dem gleichen Volumen 50%iger Kalilauge übergossen. Beim Erwärmen auf dem Dampfbade trat Reaktion ein; das erhaltene Reaktionsprodukt wurde auf einem Tonteller abgesaugt. Trotz verschiedenster Versuche liess es sich nicht kristallin erhalten.

5. 5 gr VI 3a und 5 gr para-Toluolsulfochlorid wurden mit 10 gr reinstem Pyridin übergossen. Es trat sofort ziemlich starke Erwärmung auf, und nun wurde zur völligen Umsetzung noch ein Tag bei 30° stehen gelassen, dann in viel Wasser gegossen und das Abgeschiedene abfiltriert, gut nachgewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Es wurde so ein Toluolsulfoderivat als hellbraunes, grünstichiges, amorphes Pulver erhalten. Es ist leicht löslich in Methylalkohol, Pyridin, Essigsäure und Acetylentetrachlorid; heiss auch in Aethyl- und Amylalkohol. Unvollständig in Chloroform, Essigaether und Benzol, sehr wenig in Chlorbenzol und Aether. Kristallisationsversuche aus den geeignet erscheinenden Lösungsmitteln und Mischungen derselben misslangen sämtliche.

Hydrolysenversuche mit VI 3a.

Da sämtliche bisher geschilderten Versuche, aus der Substanz einen kristallisierten Körper zu erhalten, gescheitert waren, griff man auch hier zu Hydrolysenversuchen, welche bei den analogen Fraktionen der Extrakte IV und V wenigstens teilweise fassbare Hydrolysenprodukte geliefert hatten. Gleichzeitig sollten sie auch darüber Aufschluss geben, ob diese beiden Fraktionen wirklich identisch seien, wie dies aus ihrem Aussehen und dem gleichen Verhalten gegenüber Lösungsmitteln hervorzugehen schien.

6. Zunächst wurde in einem orientierenden Vorversuch 5 gr Substanz mit 125 gr 5%iger alkoholischer Salzsäure mehrere Stunden hydrolysiert und die Hydrolysenflüssigkeit

in gleicher Weise aufgearbeitet, wie auf Seite 49 beschrieben, mit der Abänderung, dass die aetherischen Ausschüttelungen zunächst mit 8%iger Bicarbonatlösung geschüttelt wurden. Dieses nimmt nämlich einen nicht unbeträchtlichen Teil amorpher harziger Produkte auf. Wenn man die von diesen befreite aetherische Lösung hierauf mit einer 5%igen Natriumcarbonatlösung schüttelte, so erhielt man aus dieser eine viel reichlichere Menge von Emodin, als dies der Fall ist, wenn nicht zuerst durch Bicarbonatlösung gereinigt wird. Die in diese letztere übergehenden amorphen Anteile verhindern die Kristallisation des Emodins weitgehend. Die bei diesem Vorversuch erhaltene mit Aether ausgeschüttelte Hydrolysenflüssigkeit wurde nicht weiter auf Saccharide untersucht.

7. Ein in genau gleicher Weise mit derselben Substanzmenge durchgeführten Hydrolysenversuch mit 5%iger alkoholischer Schwefelsäure gab dieselben Resultate, mit dem Unterschied, dass weniger harzige Nebenprodukte entstanden, und dass die Ausbeute an Emodin merkbar höher war.

Daher wurde nun mit einer grössern Menge Substanz eine Hydrolyse in 5%iger alkoholischer Schwefelsäure durchgeführt.

Die 3 Bleiessigfraktionen des Extraktes VI wurden vereinigt. Da der auf Pag. 58 erwähnte Vorversuch ergeben hatte, dass sich durch Essigaether der Substanz scheinbar noch Verunreinigungen entziehen lassen, wurde zuvor der gesamte noch zur Verfügung stehende Rest (94 gr) fein gepulvert und mit Essigaether ausgekocht. Der abfiltrierte Essigaether schied beim Erkalten amorphe gelbe Kügelchen in sehr geringer Menge (ca. 0,1 gr) ab, die abgetrennt, nichts Kristallines ergaben. Aus dem Filtrat wurde etappenweise das Lösungsmittel abgedampft ohne dass Kristalle ausgeschieden wurden. Der so erhaltene Rückstand wurde in 70%igem Alkohol gelöst, und daraus schieden sich beim Erkalten zuerst einzelne, spärliche, fettartige, farblose Nadelbüschel aus, neben gelber, amorpher Substanz. Durch wiederholtes Umkristallisieren wurde schliesslich ein orangeroter Rückstand erhalten, der aus amorphen Kugeln bestand. Er schmolz bei 210°. Da unreines Frangulin vermutet wurde, wurde weiter aus absolutem Alkohol umkristallisiert und so kompakte Drusen vom Schmelzpunkt 235° erhalten, nochmals aus Benzolalkohol umkristallisiert, stieg dieser auf 236°.

Aus den Mutterlaugen der vorhergehenden Umkristallisationen konnten durch oftmaliges Umkristallisieren aus Benzol, dem etwas Methylalkohol zugesetzt war, noch 2 Partien Frangulaemodin vom Schmelzpunkt 250° erhalten werden. Auch aus diversen andern Umkristallisationen dieses Teiles wurde immer nur Emodin als Kristallprodukt erhalten, einmal auch aus Methylalkohol ein solches in Form von Platten, die an den beiden Schmalseiten angekerbt waren. Sämtliche so erhaltenen Emodinfraktionen wurden durch Mischschmelzpunkte identifiziert. Die Bleiessigfällung ist also demnach noch mit wenig freiem Emodin verunreinigt.

Von dem mit Essigaether gekochten Pulver VI 3 a wurden 20 gr für spätere Versuche bei Seite getan. Die restlichen 70 gr wurden in 1200 gr 5%igem Schwefelsäure-Alkohol 5 Stunden hydrolysiert, der grösste Teil des Alkohols abdestilliert und in Wasser gegossen. Die entstandene hellgelbe Ausscheidung wurde in Aether übergeschüttelt. Der Aether wurde zuerst mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung, dann mit 5%iger Natriumcarbonatlösung und schliesslich mit 3%iger Natronlauge jeweils bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt, die Ausschüttelungsflüssigkeiten sofort angesäuert, wieder mit Aether erschöpft und dieser entwässert und im Vakuum unter Zuleitung von Kohlendioxyd durch die Kapillare abdestilliert. Die Produkte der Hydrolyse wurden so in 5 Teile geteilt und werden im Folgenden wie folgt bezeichnet:

Hydrolysenflüssigkeit 0
Natriumbicarbonatausschüttelung 1
Natriumcarbonatausschüttelung 2
Natronlaugenausschüttelung 3
mit Alkalien ausgeschüttelter Aether 4

Es sei gleich hier erwähnt, dass letzterer nur einen sehr spärlichen, seifenartigen Rückstand hinterliess, in dem wenige farblose Nadeln zu sehen waren.

1. Aus dem Rückstand der Natriumbicarbonatausschüttelung konnte wieder, trotz erneuter Versuche, nichts Kristallines erhalten werden.

2. Der Rückstand der Natriumcarbonatausschüttelung wurde mit Benzol heiss ausgezogen. Es löste sich nicht alles. Rückstand = 2 b, Lösung = 2 a. 2 b wurde in einer Mischung von

gleichen Teilen Methylalkohol und Benzol heiss gelöst. Es fielen beim Erkalten Nadeln neben Amorphem aus. Es wurde filtriert und gab nach mehrmaligem Umkristallisieren Emodin vom Schmelzpunkt 252°. Aus der Mutterlauge wurde durch wiederholtes Umkristallisieren noch Frangulaemodin vom Schmelzpunkt 254° erhalten und in Mutterlaugen dieser Substanz gelbe Tafeln neben schwarzen Kugeln gesehen, welches Gemisch aber nicht mehr zu trennen war. In der Benzollösung 2a hatten sich beim Erkalten schwarze Kugeln abgeschieden, die abfiltriert wurden. Aus dem Filtrat liess sich nichts Kristallines mehr erhalten. Die schwarzen Kugeln wurden heiss mit Chloroform behandelt und so ein Rückstand und ein Filtrat 2a1 erhalten. Ersterer aus Chlorbenzol umkristallisiert, gab hellgelbe Nadeln, die sich als Emodin vom Schmelzpunkt 248° erwiesen. Das filtrierte Chloroform gab, auf die Hälfte seines Volumens eingeengt, ein Gemisch von rhombischen gelben Tafeln und gelben Nadelbücheln. Aus dem abgetrennten Kristallgemisch wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform und schliesslich aus Methylalkohol, schöne, grünlichgolden schimmernde, dicke Platten vom Schmelzpunkt 253° erhalten. Sie erwiesen sich durch einen Mischschmelzpunkt mit Emodin, der keine Depression gab, sowie durch Identitätsreaktionen als identisch mit Frangulaemodin.

Das Filtrat 2a1 hatte beim Stehen schwarze Kügelchen abgeschieden, die abfiltriert wurden; aus dem Filtrat von diesen wurde nichts mehr erhalten. Die abfiltrierten schwarzen Kügelchen dagegen wurden mit Benzol heiss ausgezogen. Die Benzollösung schied federartige, gelbe Kristalle ab, die nicht rein erhalten werden konnten. Der schwarze Rückstand erwies sich beim Aufstreuen auf konzentrierte Lauge als Substanzgemisch, indem sich die Lauge um die einen Partikelchen rot, um andere aber schön grün färbte. Das in Lauge Rotlösliche liess sich dem Gemisch mit Eisessig entziehen und darauf wurde eine minimale Menge eines schwarzen Rückstandes erhalten, der bei 360° noch nicht schmolz. Er löst sich in Laugen smaragdgrün auf, die Lösung wird beim Stehen meergrün und schliesslich blau. Wird die frische Lösung in Kalilauge verdünnt, so ist sie in dünner Schicht blau, in der Aufsicht aber tiefrot und ebenso in dickerer Schicht in der Durchsicht. Säuert

man an, so wird die Lösung vorerst rosarot, und beim Stehen fallen rote, amorphe Flocken, die abfiltriert, sich in Lauge wieder grün lösen, aus. Bei Prüfung auf Oxychinone nach Brissemoret und Combes*) gab die Substanz sich als Antracenderivat zu erkennen. Weitere Versuche konnten, da alles aufgebraucht war, nicht mehr gemacht werden.

3. Der Rückstand der Natronlaugenausschüttelung wurde aus einer Mischung von Benzol und Chloroform kristallisiert. Es schieden sich zunächst schwarze Kugeln ab, die abfiltriert wurden. Filtrat 3. Die schwarzen Kugeln wurden mit Methylalkohol behandelt, der heiss etwas herauslöste, das sublimiert, sich mit KOH rot färbte, aber nicht kristallisiert werden konnte. Die schwarzen Kugeln lösten sich nun in Kalilauge grün auf, in Methylalkohol lösen sie sich ebenfalls langsam mit rein roter Farbe. Die grüne Laugenlösung wird beim Stehen braun, durch Reduktion mit naszentem Wasserstoff wieder grün. Mehr konnte, mangels Material, nicht festgestellt werden.

In dem Filtrat 3 schieden sich fest am Becherglase ansitzende, aus wetzsteinartigen Formen bestehende Drusen ab, die aus Chloroform Drusen und dann aus Alkohol umkristallisiert Nadeln vom Schmelzpunkt 190° gaben. Durch mehrmaliges Umkristallisieren stieg derselbe auf 197° und ein Mischschmelzpunkt mit Chrysophansäure von demselben Schmelzpunkt zeigte keine Depression. Aus den Mutterlaugen konnten noch einige mgr Chrysophansäure gewonnen werden. Das von den genannten Kristalldrusen befreite Filtrat 3 gab durch wiederholtes Umkristallisieren aus Benzol und dann aus Alkohol schliesslich 3 im Mikroskop aus reinen gelben Platten bestehende Teile, wovon einer den Schmelzpunkt 158°, die zwei andern denjenigen von 160° zeigten. Die 3 Fraktionen wurden zusammen gegeben, da einzeln weiteres Umkristallisieren der geringen Menge wegen unmöglich gewesen wäre, und nochmals aus Alkohol, dann Aceton umkristallisiert. Der Schmelzpunkt blieb bei 160°. Es sind feine, goldglänzende, gelbe Tafeln. Mit dem noch vorliegenden Rest wurde eine Molekulargewichtsbestimmung nach Rast ausgeführt. Schmelzpunkt des Kampfers

*) Rosenthaler, Nachweis der organischen Verbindungen, II. Aufl., Pag. 410.

176°. 0,0035 gr Substanz in 0,1167 gr Kampfer gelöst, ergaben 7° Depression. Berechnetes Molekulargewicht 171.

Dieser Wert stimmt mit dem Molekulargewicht eines Di- oder Trioxymethylantrachinons gut überein. Es handelt sich möglicher Weise um die auch von Gunton und Beal beobachtete Mischkristallisation von Emodinmonomethylaether und Chrysophansäure, für welche dieselben den gleichen Schmelzpunkt angeben.

Bezüglich der bei der Hydrolysen erhaltenen Ausbeute sei bemerkt, dass verhältnismässig viel Emodin neben sehr geringen Mengen Chrysophansäure und geringsten Mengen des Körpers vom Schmelzpunkt 160° erhalten wurden.

Der nach der Baryumcarbonatmethode analog den frühern Hydrolysen aus der mit Aether ausgeschüttelten Hydrolysenflüssigkeit 0 erhaltene Sirup konnte von dem Baryum-Aethylsulfat nicht vollständig befreit und daher für die beabsichtigten genauen Untersuchungen des Saccharids nicht gebraucht werden.

Zum Zwecke einer solchen wurden daher 5 gr von dem noch verbliebenen Pulver 3 a diesmal in 5%iger **wässriger** Lösung 3 Stunden auf freiem Feuer am Rückflusskühler hydrolysiert. Dabei begann die Ausscheidung eines flockigen, gelbbraunen Niederschlages schon beim ersten Kochen. Als man denselben nach beendigter Hydrolyse unter dem Mikroskop beobachtete, erwies er sich zur grossen Ueberraschung als fast durchwegs kristallin, indem die Hauptmenge der Substanz aus langen, gelben, von einem kugeligen Zentrum ausstrahlenden Nadeln bestand. Das Abgeschiedene wog nach dem Trocknen 2 gr, entsprechend 40% des Ausgangsmaterials.

Im Gegensatz zu den bisherigen Methoden wurde versucht, direkt zu kristallisieren. Die Durchführung erwies sich aber weit schwieriger als vorauszusehen war, da die geringen Mengen der mitentstandenen harzigen Zersetzungsprodukte die Kristallisation weitgehend stören. Schliesslich wurde im Acetylentetrachlorid ein Lösungsmittel gefunden, das ermöglicht, die kristallisierbaren Anteile von den harzigen Produkten abzutrennen. Die 2 gr wurden daher heiss mit Acetylentetrachlorid ausgezogen, der schwarze Rückstand abfiltriert und noch zweimal mit demselben Lösungsmittel ausgekocht. Es blieb so ca. 0,25 gr ungelöst und dieser Rückstand löst sich in Laugen braun auf.

Die Acetylentetrachloridlösung hatte beim Erkalten einen amorphen, roten Niederschlag abgeschieden, der durch wiederholtes Umkristallisieren aus Benzol und schliesslich aus Alkohol vollständig als kristallines reines Emodin erhalten wurde. Beim Einengen des Acetylentetrachlorids fielen weitere Mengen amorph aus, die aus Methylalkohol und Chloroform eine geringe Menge schwarzes Amorphes abschieden und, von diesem befreit und umkristallisiert, reines Emodin gaben. Das Aglycon ist also sicher in der überwiegenden Menge Frangulaemodin. Dass hier keine Chrysophansäure gefunden wurde, ist leicht erklärlich wenn man berücksichtigt, dass bei Hydrolyse von 70 gr nur wenige cgr erhalten wurden.

Die filtrierte, wässrige Hydrolysenflüssigkeit wurde mit Baryumcarbonat neutralisiert, filtriert und gut nachgewaschen. Beim Eindampfen auf dem Dampfbad wurden nach Kochen mit Tierkohle und Filtration so noch 3 gr eines sehr dicken, hellgelben Sirups 02 erhalten. Da die Menge des Sirups für die genaue Untersuchung zu gering war, wurden nochmals 5 gr der Substanz VI 3a in gleicher Weise, jedoch diesmal nur $^1/_2$ Stunde lang, hydrolysiert. Diese Zeit erwies sich als durchaus ausreichend zur vollständigen Hydrolyse, da die wässrige Lösung nach dem Abfiltrieren beinahe farblos war. Dass eine so kurzfristige Hydrolyse auch bezüglich der Reinheit des Aglycons vorteilhafter ist, konnte schon unter dem Mikroskop konstatiert werden, indem hier noch weniger Zersetzungsprodukte zu sehen waren. Die gesamte Substanz nach der Hydrolyse bestand fast nur aus kristallisiertem Emodin.

Die erhaltenen Saccharidsirupe wurden in analoger Weise wie unter Extrakt IV und V beschrieben untersucht und verhielten sich genau gleich. Es wurde festgestellt, dass keine Pentosen und Glucuron- oder Galacturonsäure, wohl aber Methylpentosen, und zwar Rhamnose, sowie Glucose neben einer Spur Fructose vorhanden sind. Dargestellte Osazone, die peinlichst nach den bei Van Haar beschriebenen Methoden gereinigt wurden, bewiesen dies einwandfrei. Mischschmelzpunkt des so erhaltenen Glucosazons vom Schmelzpunkt 205° mit einem ad hoc aus Glucose dargestellten zeigte keine Depression. Derjenige des Rhamnosazons vom Schmelzpunkt 181° mit einem aus Rhamnose dargestellten vom Schmelzpunkt 178° lag bei 177°.

Um nun noch über die anwesende Fructose Klarheit zu bekommen, wurde etwas Sirup mit 0,5 gr Orthonitrophenylhydrazin in 95%igem Alkohol heiss gelöst und 24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit hatten sich wenige rotbraune Nadeln eines Hydrazons abgeschieden. Es konnte aber seiner zu geringen Menge wegen nicht mehr umkristallisiert werden. Eine Spur Fructose ist aber zweifellos vorhanden, da nur diese unter den gegebenen Umständen ein Hydrazon abscheidet.

Für die quantitativen Bestimmungen sollte diesmal der Sirup ohne Erhitzen wasserfrei gemacht werden, was aber auch im Phosphorpentoxydexsiccator nur unvollständig gelang. 0,6893 gr hatten nach 10 Tagen so auf 0,6480 gr abgenommen. Diese Menge wurde nun in Wasser auf 5 ccm gelöst. 0,5 ccm dieser Lösung gaben im Lohnsteinapparat geprüft, nach 4 Stunden bei 36° nur 0,18% Zucker. Eine Prüfung derselben Lösung im Fiebigschen Apparat dagegen ergab nach 24 Stunden 5% Zucker. Daher wurde nun im Lohnsteinapparat der Versuch mit der 1:10 verdünnten Lösung wiederholt und nun 0,45% entsprechend 4,5% der ursprünglichen Lösung erhalten. Die 5 ccm Lösung enthielt ca. 12% Saccharidgemisch, das aber noch nicht vollständig trocken war, davon sind nun 4,5 — 5%, also 37 — 40% des Sirups, vergährbare Zucker.

Mit 2 ccm der konzentrierten Lösung des Sirups wurde eine quantitative Methylpentosenbestimmung durchgeführt und so 0,0166 gr Phloroglucid entsprechend 0,0369 (nach Tabelle von Ellet, Van Haar Pag. 82) Rhamnosehydrat erhalten. Es würde diese Zahl einem Gehalt von ca. 15% Rhamnose im Saccharidgemisch entsprechen. Dieser niedere Wert ist insofern überraschend, als ausser Glucose und Rhamnose, abgesehen von der geringen Menge Fructose, keine andern Zucker im Saccharidgemisch vorliegen. Auch für das Vorhandensein irgend eines andern Stoffes ergaben sich keine Anhaltspunkte. Es wurde daher eine Ausbeute von ungefähr je 50% Glucose und Rhamnose erwartet. Der gefundene Wert von 40% Glucose — die minimale Menge Fructose kann hier vernachlässigt werden — stimmt in Berücksichtigung des Umstandes, dass der Sirup noch nicht wasserfrei war, gut damit überein. Da bei der Darstellung der Phenylosazone schätzungsweise eher mehr Rhamnoseosazon als Glucoseosazon entstand, scheint dieser

nach der Phloroglucidmethode erhaltenen Rhamnosewert eher auf einen Fehler in der Methode zurückzuführen sein. Möglicherweise war die bei der Destillation verwendete Substanzmenge zu klein.

Die Ergebnisse der Hydrolyse können dahin zusammengefasst werden, dass bei derselben 40% Emodin und 60% eines Gemisches von Glucose und Rhamnose entstehen. Die letztern dürften wahrscheinlich ungefähr zu gleichen Teilen vorhanden sein. Ausserdem erhält man sehr kleine Mengen von Chrysophanol und eines Anthrachinonderivates vom Schmelzpunkt 160°, das wahrscheinlich ein Gemisch von Chrysophansäure mit Emodinmonomethylaether darstellt, neben einer ebenfalls sehr geringen Menge Fructose.

Die Bleiessigfraktion des Extraktes VI sowie der vereinigten Extrakte IV und V, die sich in jeder Beziehung analog verhält, ist demnach ein Glycosid des Frangulaemodins, verunreinigt mit einer Spur eines oder zweier weiterer Glycoside, die möglicherweise Chrysophanol- und Emodinmonomethylaetherfructoside sind, wofür die bei der Hydrolyse erhaltenen sehr kleinen Mengen der Komponenten sprechen. Das Emodinglycosid könnte ein Gemisch von Emodinglucosid und Emodinrhamnosid sein. Dagegen spricht die Tatsache, dass ein in der Frangula von frühern Untersuchern gefundenes Emodinrhamnosid, das Frangulin, wasserunlöslich ist, währenddem das vorliegende Glycosid sich in Wasser sehr leicht löst. Die zweite Möglichkeit ist die, dass das Glycosid ein Emodinrhamnoglucosid ist. Um diese Frage zu entscheiden, wurde eine Molekulargewichtsbestimmung und eine Elementaranalyse durchgeführt.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast ergab folgendes Resultat:

1. Abgewogene Menge Substanz 0,0213 gr
   „ „ Kampfer 0,2004 gr
   Depression 5°
   gefundenes Molekulargewicht 809.
2. Abgewogene Menge Substanz 0,0112 gr
   „ „ Kampfer 0,3574 gr
   Depression 2°
   gefundenes Molekulargewicht **626.**

Für ein Gemisch von Emodinrhamnosid und Emodinglucosid berechnet sich ein mittleres Molekulargewicht von 440, für ein Emodinrhamnoglucosid ein solches von 578. Das eine der gefundenen Molekulargewichte stimmt mit diesem Wert gut überein. Die oben gefundenen Werte zeigen auf jeden Fall, dass das Molekül des Glycosides höher sein muss, als demjenigen eines einfachen Rhamnosids oder Glucosids entspricht.

Die Elementaranalyse wurde mit dem auf Pag. 53/54 beschriebenen, durch mehrmaliges Umfällen mit absolutem Alkohol weitgehend gereinigten Glycosid ausgeführt.

1. 20,295 mgr Substanz geben 39,860 mgr CO_2 u. 10,025 mgr H_2O.
   Berechnet für $C_{27}H_{30}O_{14} + H_2O$ = 54,36% C 5,37% H
   Gefunden 53,56% C 5,53% H
2. 20,530 mgr Substanz geben 40,220 mgr CO_2 u. 9,980 mgr H_2O.
   Berechnet für $C_{27}H_{30}O_{14} + H_2O$ = 54,36% C 5,37% H
   Gefunden 53,43% C 5,45% H

Die Bestimmung des Kristallwassergehaltes bei 110° ergab einen solchen von rund 3%, wie aus folgenden Belegen hervorgeht.

1. 147,8 mgr Substanz verlieren 4,6 mgr H_2O = 3,11%.
2. 112,8 „ „ „ 3,7 „ H_2O = 2,6%.

Der für die Formel $C_{27}H_{30}O_{14}H_2O$ berechnete Kristallwassergehalt beträgt 3,02%.

Sowohl das gefundene Molekulargewicht wie die bei der Elementaranalyse erhaltenen Werte bestätigen, dass das Glycosid die vermutete Zusammensetzung besitzt.

Ein weiterer Beweis dafür ergibt sich schliesslich noch aus der auf Seite 64 beschriebenen ungefähren Bestimmung des bei der Hydrolyse entstehenden Emodins und der Zucker. Wie dort ersichtlich, erhält man 40% Emodin und 60% Zucker. Berechnet man aus der Formel $C_{27}H_{30}O_{14}H_2O$ den zu erwartenden theoretischen Emodinanteil, so erhält man ca. 45%. Ein Gemisch von Emodinglucosid und Emodinrhamnosid müsste eine Emodinausbeute von rund 60% ergeben.

Es liesse sich allerdings schliesslich die Frage diskutieren, ob das Glycosid nicht ein Emodinanthranolrhamnoglucosid darstelle, dessen Anthranolkomponente bei der Hydrolyse zu Emodin oxydiert wird. Man ist umso eher berechtigt, diese Vermutung zu äussern, als Wasicky und Heinz[29]) erst kürzlich durch Mikrosublimation der Droge Anthranole in derselben nachgewiesen

haben. Die Frage lässt sich sehr leicht entscheiden, wenn man das Glycosid der Sublimation unterwirft und die Sublimate mit seleniger Schwefelsäure, die Wasicky und Heinz für den Nachweis der Anthranole benützen, prüft. Es tritt in keinem Falle die geringste Grünfärbung auf, sondern stets reine Rotfärbung.

Damit ist erwiesen, dass die wirksamste Fraktion der Extrakte IV, V und VI ein Frangulaemodinrhamnoglucosid ist. Es sei daher als Glucofrangulin bezeichnet, indem es ja ein Frangulin darstellt, in dessen Molekül noch ein Molekül Glucose eingetreten ist.

Ob die beiden Zuckerreste an zwei verschiedenen Hydroxylgruppen des Emodins sitzen, oder ob dieselben in Form einer Biose vorliegen, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Das Glucofrangulin als Pentosid zeigt in zwei Richtungen eine auffallende Uebereinstimmung mit einer Gruppe von ebenfalls natürlich vorkommenden hochmolekularen Pentosiden, den Saponinen; einerseits ist es bisher nicht gelungen, dasselbe zum Kristallisieren zu bringen, was ja bekanntlich bei der Mehrzahl der Saponine auch der Fall ist, anderseits schäumen seine wässrigen Lösungen auffallend stark. Es wurde daher auf seine haemolytische Wirkung untersucht. Zu diesem Zwecke wurden Versuche mit Goldfischen und defibriniertem Hammelblut ausgeführt. In beiden Fällen zeigte sich in bis zu 2%igen Lösungen keine haemolytische resp. Giftwirkung.

Das Glucofrangulin eröffnet interessante Perspektiven bezüglich der Entstehung des einzigen bisher bekannten Glycosides der Frangularinde, des Frangulins. Dieses letztere unterscheidet sich vom Glucofrangulin durch ein Minus von Glucose. Daraus dürfte wohl mit grösster Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, dass das Frangulin aus dem Glucofrangulin durch Abspaltung von Glucose entsteht. Es gelang allerdings im Verlaufe dieser Untersuchung nicht, das Frangulin mit Sicherheit zu fassen. In einem Falle erhielt man aus der Bleiessigfällung des Extraktes VII durch Ausziehen mit Essigaether eine kleine Menge von bei 224 — 225° schmelzenden Kristallen, die Fehling'sche Lösung reduzierten. Schmelzpunkt und Reduktionsfähigkeit würden mit Frangulin übereinstimmen. Eine nähere Untersuchung konnte der geringen Menge wegen nicht durchgeführt werden. Schon frühere Untersucher haben nur geringe Mengen von

Frangulin in der Rinde nachweisen können. So erhielten Thorpe und Robinson aus 14 englischen Pfund Rinde 5,5 gr Frangulin. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn bei der vorliegenden Untersuchung, wo vereinzelte Rohfraktionen nicht darauf hin untersucht wurden, dieser Körper nicht sicher aufgefunden wurde. Möglicherweise wäre solches noch in den nichtverarbeiteten Fraktionen aufzufinden gewesen. Da sein Vorkommen in der Rinde von mehreren früheren Untersuchern übereinstimmend bestätigt wird, wurde nicht weiter darnach gesucht. Man versuchte die oben ausgesprochene Ansicht des Entstehens des Frangulins aus Glucofrangulin experimentell zu stützen. Zu diesem Zwecke wurden vorsichtige Hydrolysen in verdünnter wässriger Kalilauge und 5%iger wässriger Schwefelsäure ausgeführt. Die alkalische Lösung liess man 3 Wochen bei gewöhnlicher Temperatur, die schwefelsaure Lösung 2 Tage bei 40° stehen. Bei der mit Schwefelsäure angesetzten Probe war keine merkliche Hydrolyse eingetreten, bei der mit Kalilauge angesetzten dagegen bis zu Emodin und Chrysophansäure abgebaut worden. Trotzdem kann wohl kaum daran gezweifelt werden, dass in der Pflanze der Weg vom Glucofrangulin über das Frangulin zum Emodin führt, entsprechend folgendem Schema:

Glucofrangulin ⟶ Frangulin + Glucose
Frangulin ⟶ Emodin + Rhamnose.

Eine weitere Stütze für diese Auffassung ist die erwiesene Tatsache, dass Emodin in der frischen Rinde überhaupt nicht anzutreffen ist, sondern dass dasselbe erst beim Lagern derselben entsteht. Trotz des mangelnden experimentellen Beweises hat Aweng seinerzeit doch recht gehabt, als er von Primär- und Sekundärglycosiden sprach. Das Glucofrangulin ist ein Primärglycosid, das Frangulin ein Sekundärglycosid. Möglicherweise finden sich daneben noch kleine Mengen analoger Verbindungen des Chrysophanols und des Emodinmonomethylaethers.

Bleiacetatniederschlag des Extraktes VI.

Da das aus der Bleiacetatfällung erhaltene Extrakt sich bei der physiologischen Prüfung als ebenfalls wirksam erwies, wenn auch bedeutend weniger als das entsprechende der Bleiessigfällung, wurde vermutet, dass ein Teil des Glucofrangulins

durch adsorptive Wirkung in dieselbe gelangt sei. Es ergibt sich dies mit grosser Wahrscheinlickkeit aus folgendem Versuch. Löst man in Wasser mit Zusatz von etwas Methylalkohol und fällt wieder mit Bleizucker, bis kein Niederschlag mehr entsteht und fügt zum gefärbten Filtrat Bleiessig, so erhält man einen orangegelben Niederschlag, der der Bleiessigfällung des Glucofrangulins durchaus gleicht. Es ist immerhin möglich, dass in der Bleiacetatfraktion noch andere wirksame Substanzen vorliegen. Die Frage wurde vorläufig nicht weiter verfolgt.

Von den Bleifällungen befreiter Teil des Extraktes VI.

(VI 5a).

Da dieser Teil, wie auf Pag. 57 ersichtlich, ebenfalls noch als physiologisch wirksam, in Berücksichtigung der gespritzten Konzentration allerdings bedeutend weniger als die Bleifällungen, sich erwiesen hatte, wurde er ebenfalls noch hydrolysiert. Dabei spaltete sich eine sehr kleine Menge eines mit Aether ausschüttelbaren gelben Körpers ab. Nach Abdampfen des Aethers konnte man unter dem Mikroskop vereinzelte farblose Nädelchen und gelbe, in Karbonatlösung sich braun lösende Drusen beobachten. Ihre Menge war so gering, dass sie nicht weiter aufgearbeitet werden konnte. Da bei dieser Hydrolyse keine nennenswerten Mengen Aglycon entstanden, kann es sich bei dieser Fraktion nicht um eine Glycosidwirkung handeln, sondern man wird ihre abführende Wirkung wohl am ehesten als eine rein salinische zu betrachten haben; worauf man schon deshalb schliessen kann, weil diese Fraktion sehr hygroskopisch ist und sicher reichlich Salze aus der Droge enthält.

Extrakt VII.

Da dieses Perkolat durch das Konzentrieren seinen Alkohol verloren und längere Zeit gestanden hatte, war eine leichte Gährung eingetreten. Es war dabei eine nicht unbeträchtliche Ausscheidung erfolgt, die abfiltriert wurde und nach dem Trocknen 33 gr wog. Da es sich offenbar um ein infolge der Gährung entstandenes Zersetzungsprodukt handelte, wurde demselben keine Beachtung geschenkt. Ein kleiner Teil des Filtrates wurde zwecks physiologischer Prüfung im Vakuum

zur Trockne gebracht = VII 1, die Hauptmenge nach der bei Extrakt VI Pag. 55 geschilderten Bleimethode aufgearbeitet. Man erhielt 37 gr Bleiacetatfraktion = VII 2, 53 gr Bleiessigfraktion VII 3 und 69 gr mit Bleisalzen nicht fällbare Substanzen = VII 4. Diese 4 Extrakte wurden physiologisch geprüft und gaben folgende Resultate:

Tabelle 19.

VII 1: 2%ige Emulsion.

Dosis auf 20 gr Maus	Resultat
0,05	—
0,1	+ +
0,2	+ + +
0,3	+ + + +
0,5	+ + + +

VII 2: 1%ige Emulsion.

0,05	—
0,1	—
0,2	+ + +
0,3	+ + + +
0,5	+ + + +

VII 3: 0,5%ige Emulsion.

0,05	—
0,1	—
0,2	—
0,3	+ + +
0,5	+ + + +

VII 4: 2%ige Emulsion.

0,05	—
0,1	—
0,2	—
0,3	+ +
0,5	+ + +

Aus der Tabelle ergibt sich, dass auch hier die Verhältnisse im grossen Ganzen wie bei den frühern Extrakten liegen.

SCHLUSSBETRACHTUNGEN.

Aus den vorstehenden Untersuchungen ergibt sich, dass das bisher unbekannte Glycosid Glucofrangulin der wirksame Hauptbestandteil der Cortex Frangulae ist. Bei der geschilderten Aufarbeitung der einzelnen Extrakte nach der Bleimethode erhält man dasselbe schon in annähernd reiner Form als Bleiverbindung bei der Fällung mit Bleiessig. Daraus lässt sich der Totalgehalt in der Rinde ziemlich genau berechnen. Aus den Extrakten IV — VII wurden total 237,5 gr Bleiessigfraktion erhalten, entsprechend annähernd 5% der verarbeiteten Droge. Berücksichtigt man, dass auch in den Bleiacetatfällungen noch kleinere Mengen des Glycosides vorhanden sind, dass ferner auch im Extrakt III, der nicht nach der Bleimethode aufgearbeitet worden war, sich zweifellos noch weitere Mengen finden, und dass schliesslich annähernd die Hälfte des Extraktes IV bei der Darstellung verloren ging, so dürfte sich dieser Gehalt wohl noch um 1 — 2% erhöhen.

Vergleicht man die Wirkungsintensität des Glucofrangulins mit derjenigen der Frangularinde unter Berücksichtigung des Prozentgehaltes, so kommt man zu folgendem Resultat: Das Glucofrangulin wirkt, wie übereinstimmend an mehreren Personen festgestellt wurde, in einer Menge von 0,05 gr sicher abführend. Um mit Frangularinde eine Abführwirkung zu erzielen, bedarf es eines Dekoktes aus 3 — 5 gr Rinde. Da diese letztere 6 — 7% des Glycosides enthält, berechnet sich daraus eine zur Wirkung notwendige Drogenmenge von kaum 1 gr. Daraus geht nicht nur hervor, dass das Glucofrangulin der wirksame Hauptbestandteil der Rinde ist, sondern auch, dass dessen Wirkung in der Droge nicht voll zur Entfaltung gelangt, wahrscheinlich deshalb, weil der Gerbstoffgehalt derselben bis zu einem bestimmten Grad dieselbe abschwächt. Für die Gewinnung des Glucofrangulins lässt sich die in dieser Arbeit geschilderte Methode ohne Zweifel bedeutend vereinfachen. Da das Glycosid

in Wasser und vor allem in verdünntem Alkohol leicht löslich ist, bedarf es lediglich einer Extraktion der Rinde mit einem dieser Lösungsmittel und Aufarbeitung des so erhaltenen Extraktes nach der Bleimethode. Aus den Löslichkeitsverhältnissen des Glucofrangulins lässt sich ohne weiteres die verschiedene Wirkungsintensität der bei meiner Aufarbeitungsmethode erhaltenen 7 Extrakte erklären. Extrakt I und II, bei denen Aether mit 5 und 10% Methylalkoholgehalt zur Extraktion verwendet wurde, sind unwirksam, weil in diesem Lösungsmittel das Glucofrangulin unlöslich ist. Die Extraktionsflüssigkeit des Extraktes III enthält 20% Methylalkohol, welcher Prozentsatz genügt, um etwas Weniges des Glycosides herauszulösen. Das Extrakt ist daher schwach wirksam. Die Extrakte IV und V wurden mit einem Aether, der 30 und 50% Methylalkohol enthielt, ausgezogen, wodurch schon reichlichere Mengen des Glucofrangulins extrahiert wurden. Sie sind daher auch sehr wirksam. Extrakt VI enthält, da mit reinem Methylalkohol dargestellt, weitaus die Hauptmenge des Glycosides und ist deshalb auch das wirksamste. Während Extrakt VII endlich, bei dem die letzten Reste noch mit 45%igem Alkohol aus der Rinde ausgezogen wurden, wieder bedeutend weniger wirksam ist als Extrakt VI.

Wie auf Seite 15 gezeigt worden ist, erleiden Frangula-Extrakte, die nicht im Vakuum, sondern bei Wasserbadtemperatur unter normalem Druck zur Trockne gebracht werden, im Gegensatz zu Rhabarberextrakten keine Verminderung ihrer Wirkungsintensität. Dies wird nun, nachdem der wirksame Hauptbestandteil der Rinde bekannt ist, leicht erklärlich. Das Glucofrangulin als Anthrachinonderivat ist ein recht beständiges Glycosid, während beim Rhabarber voraussichtlich stark Hitze empfindliche Reduktionsprodukte von Anthrachinonen weitgehend an der Wirkung mitbeteiligt sind, wie aus den Untersuchungen von Göldlin, Wasicky und Heinz wahrscheinlich wird. Was den Befund von Wasicky und Heinz betrifft, dass bei der Sublimation von Handelsrinde sich in den meisten Fällen Anthranole nachweisen lassen, so kann für die im Vorstehenden untersuchte Rinde insofern bestätigt werden, als die Mikrosublimate einzelner Extrakte ebenfalls geringe Grünfärbung mit dem Selenisäuregreagens gaben. Die Aufarbeitung der Extrakte hat

nirgends Anzeichen vom Vorhandensein von Anthranolen gegeben, sie können daher nur in sehr geringer Menge vorkommen. Dieselben spielen ohne Zweifel in der gelagerten Rinde nur eine ganz untergeordnete Rolle. Dies schliesst die Möglichkeit nicht aus, dass in frischer Rinde das Glucofrangulin ursprünglich als Anthranolglycosid vorlag, und dass dieses beim Lagern durch oxydierende Fermente zum entsprechenden Anthrachinonderivat oxydiert wird. Weitere Untersuchungen werden über diesen Punkt Aufschluss geben müssen.

Kroeber*) hat darauf aufmerksam gemacht, dass in einem Frangulafluidextrakt, in dem sich im Verlaufe von 3 Monaten ein starker Bodensatz gebildet hatte, sich dieser bei der physiologischen Prüfung noch als beträchtlich wirksam erwies. Er schreibt diese Wirkung dem Aweng'schen „sekundären Doppelglycosid" zu. Nach den vorstehenden Untersuchungen käme als sekundäres, unlösliches Glycosid lediglich das Frangulin in Betracht. Es ist durchaus nicht ausgeschlossen, dass bei längerem Stehen des Fluidextraktes eine langsame Spaltung des Glucofrangulins in Frangulin und Glucose eintritt, wobei sich dann das Frangulin als schwer löslicher Körper absetzen würde. Da dieser Bodensatz sehr reich an Frangulin wäre, liesse sich die von Kroeber angegebene Wirkung von 0,5 gr wohl als Frangulinwirkung erklären. Anderseits liesse sich sehr wohl auch denken, dass im Verlaufe der Aufbewahrung des Fluidextraktes infolge fermentativer Prozesse an und für sich unwirksame Stoffe (Phlobaphene etc.) ausfallen, die dann rein adsorptiv Glucofrangulin mitreissen und einschliessen würden. Dass das Glucofrangulin adsorptiv sehr leicht aufgenommen wird, ergibt sich aus dem auf Seite 58 (3) beschriebenen Reinigungsversuch mit Hautpulver, bei welchem aus einer Lösung desselben beim Schütteln mit diesem Adsorptionsmittel rund 50% der Lösung entzogen wurden. Ob nun die eine oder die andere dieser beiden Auffassungen richtig ist, dürfte es in jedem Fall vorteilhaft sein, bei der Darstellung des Fluidextraktes diese fermentativen Wirkungen durch Erhitzen auszuschalten, was ohne Gefahr für die Wirkung geschehen kann, da das Glucofrangulin dabei nicht verändert wird.

*) Schweizerische Apothekerzeitung 1923, Pag. 243.

ZUSAMMENSTELLUNG DER RESULTATE

1. Die Frangularinde wurde einer eingehenden chemischen Untersuchung unterzogen bei gleichzeitiger physiologischer Kontrolle an weissen Mäusen nach der Methode Uhlmann und am Menschen. Dabei sollte vor allem die Frage nach den wirksamen purgativen Bestandteilen verfolgt werden. Zu diesem Zwecke wurden 5 kg Droge in Anlehnung an die von Gilson beim Rhabarber verwendete Methode der Reihe nach mit Aether-Methylalkoholgemischen, Methylalkohol und 45%igem Alkohol extrahiert. Die einzelnen so erhaltenen Extrakte wurden für sich eingehend untersucht.
2. Durch Vorversuche konnte festgestellt werden, dass Frangulaextrakte beim Eindampfen ohne Vakuum im Gegensatz zu solchen aus Rhabarber keine Wirkungsverminderung erleiden.
3. Extrakt I, dargestellt durch Extraktion mit 5% Methylalkohol haltigem Aether war physiologisch unwirksam. Es wurde in ihm gefunden:

   Ein wachsartiger kristallisierter Körper vom Schmelzpunkt 73°, das Rhamnocerin, ein Ester, wahrscheinlich der Cerotinsäure mit einem nicht näher bekannten Oxyalkohol. Das schon von Gunton und Beal aufgefundene Phytosterin-Rhamnol vom Schmelzpunkt 133—134°; als Verseifungsprodukt Arachinsäure, die von Jowett in der Cascara Sagradarinde früher schon aufgefunden wurde; sehr kleine Mengen von Chrysophansäure.
4. Extrakt II, dargestellt durch Ausziehen mit 10% Methylalkohol haltigem Aether, wurde, da nur in geringer Ausbeute erhalten und unwirksam, nicht näher untersucht.

5. Aus dem schwachwirksamen Extrakt III, dargestellt durch Ausziehen mit 20% Methylalkohol haltigem Aether, wurde eine gereinigte, in Methylalkohol lösliche Fraktion von starker Wirkung isoliert, die wahrscheinlich im wesentlichen mit dem in den spätern Extrakten aufgefundenen Hauptbestandteil übereinstimmt. Das Extrakt enthält ausserdem Gerbstoffe.
6. Extrakt IV und V, mit 30 und 50% Methylalkohol haltigem Aether dargestellt, erwiesen sich als wirksam. Extrakt VI, erhalten durch Ausziehen mit Methylalkohol, war das wirksamste, Extrakt VII, durch schliessliches Erschöpfen der Rinde mit 45%igem Alkohol gewonnen, enthielt ebenfalls noch wirksame Stoffe. Die Extrakte IV — VII wurden sämtliche nach derselben Methode durch aufeinanderfolgende Fällungen mit Bleiacetat und Bleiessig zerlegt. Bei sämtlichen erwies sich die Bleiessigfraktion als stark wirksam.
7. Die Bleiessigfraktionen der Extrakte IV — VII waren untereinander identisch, liessen sich durch Umfällen aus absolutem Alkohol reinigen und stellten nach dieser Behandlung ein orangegelbes, amorphes Pulver dar, das als Frangulaemodin-Rhamnoglucosid erkannt und mit dem Namen Glucofrangulin belegt wurde. Bei der Hydrolyse der Bleiessigfraktion erhält man ausser den Spaltprodukten des Glucofrangulins Spuren von Chrysophanol sowie eines kristallisierten, bei 160° schmelzenden Körpers, der möglicherweise ein Gemisch von Chrysophanol mit Emodinmonomethylaether ist und ausserdem sehr wenig Fructose. Möglicherweise finden sich diese Anthrachinone als Fructoside vor.
8. Das Glucofrangulin besitzt nach den Ergebnissen der Hydrolyse, der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung die Formel:

$$C_{27}\ H_{30}\ O_{14}\ 1\ aq.$$

9. Das Glucofrangulin ist in der Rinde zu 6—7% enthalten. Es wirkt beim Menschen in einer Dosis von 0,05 gr sicher abführend und stellt den wirksamen Hauptbestandteil der Frangularinde dar. Mit seiner Auffindung ist die Wirkung derselben erklärt.

10. Das bisher einzig bekannte Glycosid der Cortex Frangulae, das Frangulin, kommt für die Wirkung der Rinde wegen der geringen Menge, in der es darin vorkommt, und weil es nach Gunton und Beal keine grosse kathartische Wirkung besitzt, nicht in Betracht. Seine Entstehung sowie das Auftreten von freiem Emodin in der gelagerten Rinde lässt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:

Glucofrangulin ⟶ Frangulin + Glucose
Frangulin ⟶ Frangulaemodin + Rhamnose.

LITERATURVERZEICHNIS

1. G. F. Ferber, Rep. f. Pharm. III. 4. Pag. 145.
2. Max Binswanger, Pharmakologische Studien über Rhamnusfrangula und Rh. Cathart. Buchner Rep. 1850 V, Heft II, Pag. 204.
3. Buchner, L. A. Ueber einen neuen gelben Farbstoff in der Faulbaumwurzelrinde. Liebigs Ann. 3. 1853. Pag. 218.
4. Casselmann A. Ueber das Frangulin. Liebigs Ann. Bd. 104, 1857, Pag. 77.
5. Salm Horstmar. Ueber eine fluoreszierende Flüssigkeit aus der Wurzelrinde von Rh. fr. Pogg. Ann. Bd. C IX 1860, Pag. 539.
6. Enz, Joh. Bapt. Rhamnoxantin in den Beeren der Rh. fr. Wittsteins Vierteljahrschr. 1867, 106.
7. Kubly. Ueber die Frangularinde. Pharm. Zeitschrift für Russland 166, 160.
8. Faust, Aug. Ueber den Farbstoff der Faulbaumrinde. Archiv der Pharm. 1869, Pag. 8—24. Zeitschrift des österreichischen Ap. Ver. 1876, 476.
9. Liebermann, C und Waldstein, M. Emodin aus Rh. fr. Ber. d. Chem. Ges. 1876, Pag. 1775—1778.
10. Keussler E. Zur Formel der Frangulinsäure. Sitzungsber. der Naturforscherges. zu Dorpat, 1878, Bd. IV, Heft 3.
11. Baeumker, Johannes. Experim. Beiträge zur Kenntnis der pharmakolog. Wirkung der Frangularinde. Diss. Göttingen 1880.
12. Schwabe Paul. Ueber die chem. Bestandteile von Cortex Frangulae und Cascara Sagrada. Arch. d. Pharm. 26. Bd. 1888, 569.
13. Thorpe, F. E. und Robinson, H. Ueber Frangulin, Chem. Ztg. 1890, Pag. 35, und pharm. Journal 1890, 558.
14. Thorpe F. E. und Miller A. K. Ueber Frangulin. Chem. Ztg. 1891, Pag. 1886.

15. Aweng E. Beitrag zur Kenntnis der Faulbaumrinde. Journ. d. Pharm. v. Elsass-Lothringen, Juli 1897.
— Ueber den wirksamen Bestandteil der Frangularinde (vorl. Mitteilung). Journal d. Pharm. von Elsass-Lothr. Jan. 1897, 1.
— Beiträge zur Kenntnis der wirks. Best. der Cort. Fr., Rad. Rhei und Fol. Sennae, Wochenschr. 1898. Pag. 445.
— Weitere Beiträge zur Kenntnis der wirksamen Bestandteile von Cort. Fr., Sagradae und Rad. Rhei, Apoth. Ztg. 1899, Pag. 747.
— Die wasserlöslichen wirksamen Glycoside aus Frangula, Sagrada und Rhabarber, Apoth. Ztg. 1900. Pag. 537.
— Die Isolierung der wirksamen Bestandteile von Frangula, Sagrada und Rhabarber und die Wertbestimmung dieser Drogen und der aus denselben dargestellten galen. Präparate. Apoth. Ztg. 1901, 257.
— Weitere Beiträge zur Kenntnis des wirksamen primären Glycosids der Fr. R. Apoth. Ztg. 1902, 272.
16. Oesterle, O. A. Ueber Aloe-Emodin und Frangulaemodin. Schweiz. Wochenschrift für Chem. u. Pharm. 1900, Pag. 45.
17. Squibbe, Edward, R. On acetic acid as a substitute for ethylalcohol in extracting the active principel of some officinal drugs. The officinal varieties of rhamnus of the U. S. P. (Buckthorn and Cascara sagrada). Am Journ. of Pharm. Juli 1900, 311.
18. Dietrich Dr., K. Assay of Frangula. Am Journ. of Pharm. 1900, 491.
19. Tschirch und Cristofeletti. Ueber den Gehalt der Abführdrogen an Oxymethylanthrachinonen. Swcheiz. Wochenschrift für Chem. und Pharm. 1904, 256.
20. Tschirch und Pool. Vergl. Studien über die Rinden von Rh. Fr. und Rh. Pursh. Schweiz. Wochenschrift für Chem. und Pharm. 1908, 665.
21. Tschirch, A. Die Oxymethylanthrachinondrogen und ihre Wertbestimmung. Pharm. Post 1904, 233.
22. Warin, J. M. Sur le dosage des principes actifs de l'écorce de bourdaine. Journ. d. Pharm. et chem. 1905, 253.
23. Knopf Dr., H. E., Frankfurt. Ein in der Rinde der Fr. und Cascara sagrada enth. Abführmittel. Chem. Ztg. 1906.

24. Tunmann, O. Zur Kenntnis des Faulbaumes und seiner Glycoside. Pharm. Zentralh. 1907, No. 6.
25. Oesterle, O. A. und Sypken Toxopéus, W. Ueber die Konstitution des Frangula-Emodins. Wochenschr. 1911, 353.
Oesterle und Tisza. Ueber die Trimethylaether von Frangulaemodin und Aloeemodin. Arch. d. pharm. 1908, 112.
Oesterle, O. A. Flüchtige Körper aus Cortex Frangulae. S. A. Z. 1921. No. 26.
26. Eder, R. und Widmer, C. Die Synthese des Frangulaemodins und der Chrysophansäure. Helv. chim. act. 5. 3. 1922 und 6. 966. 1923.
27. Gunton, J. A. und Beal, G. D. A reinvestigation of the proximate composition of Rhamnus Frangula. Journ. of Am. Pharm.-Ass. 1922. Pag. 669.
28. Kroeber, L. Bildet die Bestimmung der Anthrachinone ein zuverlässiges Kriterium für die Wertbestimmung der Rheumdrogen. S. A. Z. 23, 221.
29. Wasicky, R. und Heinz, B. Ein Beitrag zur Kenntnis der Verbindungen, welche die Abführwirkung des Rhabarbers bedingen. Pharm. Monatshefte No. 12, 1924.
30. Daels, F. Contribution à l'étude des glycosides dérivés des oxymethylanthraquinons; une méthode surmettant leur détermination quantitative. Journ. d. pharm. d. Belgique. 1. 198—200, 1919.
31. Casparis und Göldlin. Neue Untersuchungen über den Rhabarber. Diss. Basel, 1924.
32. Gilson. Arch. Internat. d. pharmacod. et de thérapie 14, 256 (1905).

CURRICULUM VITAE.

Am 22. April 1900 wurde ich, Rudolf Gottlieb Maeder, als Sohn des Apothekers Gottlieb Rudolf Maeder und seiner Gemahlin Lina, geborne Rohrer, in meiner Heimatstadt St. Gallen geboren. Nach Absolvierung der 6 Primarschulklassen in meiner Vaterstadt, trat ich im Frühling 1912 in das Gymnasium der dortigen Kantonsschule ein und verliess dasselbe im Frühjahr 1919 mit erworbenem Reifezeugnis. Das nun folgende Jahr verbrachte ich als Student der Universität Lausanne, wo ich im März 1920 die naturwissenschaftliche Prüfung für Pharmazeuten bestand. Die nun folgende Praktikantenzeit verbrachte ich bei Herrn Apotheker Dr. C. E. Markees in der Sevogelapotheke in Basel, war aber durch eine längere Krankheit gezwungen, nach Hause zurückzukehren, wo ich in der väterlichen Apotheke mein Praktikum zu Ende führte. Nach zweijähriger Praxis begab ich mich auf das Sommersemester 1922 wieder nach Basel, wo ich seitdem im pharmazeutischen Institut der Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Zörnig studierte. Im Herbst 1923 bestand ich daselbst das eidgenössische Staatsexamen als Apotheker, und seitdem arbeitete ich in demselben Institut an der vorliegenden Dissertation. Seit dem Sommersemester 1924 versah ich zugleich die Stelle eines zweiten Assistenten. Vorliegende Arbeit gelangte im Frühjahr 1925 zum Abschluss.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

Blanc, Casparis, Dörr, C. Dutoit, P. Dutoit, Faust, Fleissig, Hunziker, Janner, Kehrmann, Kreis, Maillefer, Mellet, Perrier, Piccard, Roches, Schüepp, Stryzowski, Wilczek, Zehnder, Zickendraht und Zörnig.

Allen diesen Herren danke ich für die empfangenen Anweisungen und Förderungen meiner Studien bestens.